

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N^o 885

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jacques, Emile, Jean MAINGUY

né le 8 Avril 1939 à BOURG LA REINE (Hts de Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris.

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

"L'HYPOGLYCEMIE ALCOOLIQUE"

(Remarques cliniques et rappel physio - pathologique,

A propos de 3 observations).

Président : Mr. M. DEPARIS, Professeur.

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jacques, Emile, Jean MAINGUY

né le 8 Avril 1939 à BOURG LA REINE (Hts de Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

"L'HYPOGLYCEMIE ALCOOLIQUE"

(Remarques cliniques et rappel physio - pathologique,

A propos de 3 observations).

Président : Mr. M. DEPARIS, Professeur.



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutailis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-O.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BCUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie).	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales	
Bicêtre.	DEPARIS (M.)
Broussais.	MILLIEZ (P.)
Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié.	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et cliniques chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL (P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon arrière grand père
le Docteur FELIX FRANCOZ

A la mémoire de mes grands pères
le Docteur EMILE MAINGUY
Monsieur JULES PFEIFLE Pharmacien

A mon Père
le Docteur PAUL MAINGUY

A ma mère

A mes oncles
le Docteur Jean MAINGUY
Monsieur Jean PFEIFLE Pharmacien

A ma soeur

A mes frères qui continuent la tradition médicale

A tous les miens

A tous mes amis.

A nôtre Président de thèse

Le Professeur MAURICE DEPARIS

Professeur de Clinique médicale

Médecin des Hopitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui par ses immenses qualités humaines
et médicales sera toujours à la première
place dans le coeur de ses malades et de
ses élèves.

Hommage de notre respectueuse et vive
gratitude pour le grand honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence
de notre thèse.

Au Docteur GEORGES MANIGAND

Médecin des Hopitaux

Qui nous a fait bénéficier avec la plus grande bienveillance de ses conseils et de sa connaissance et qui nous a guidé tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Hommage de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

Au Docteur ALBERT SARRAZIN

Médecin des Hopitaux

En témoignage de notre gratitude et de notre respectueuse considération.

A mes maîtres d'externat :

Monsieur le Docteur LANCE

Monsieur le Docteur SIGWAID

Monsieur le Professeur PINEL

Monsieur le Docteur ROUX

Monsieur le Professeur DEPARIS

Nous tenons à témoigner notre gratitude à Monsieur le Professeur DEPARIS et à ses assistants pour nous avoir si aimablement ouvert leurs dossiers et permis de trouver la matière de notre thèse sur l'hypoglycémie alcoolique.

Nous adopterons le Plan suivant :

- I - Historique et revue de littérature
- II - Présentation de 3 observations anatomo-cliniques d'hypoglycémie alcoolique dont l'une est inédite.
- III - Etude clinique et biologique
- IV - Pathogénie
- V - Diagnostic différentiel et Traitement.
- Conclusion.

HISTORIQUE ET REVUE DE LITTÉRATURE DE L'HYPOLYCEMIE ALCOOLIQUE

L'apparition d'un coma ou le simple malaise sur la voie publique survenant chez un éthylique chronique après l'absorption trop généreuse de boissons alcoolisées, sont des phénomènes notoires et malheureusement trop fréquents. Pourtant dans certains cas ils ne sont pas dus à l'action directe de l'alcool sur le névraxe, mais à une hypoglycémie sévère nécessitant un apport glucidique immédiat.

La variété des signes cliniques d'une telle hypoglycémie, leur similitude et souvent leur intrication avec ceux provoqués par l'ivresse font que le phénomène passe souvent inaperçu et que sa découverte est bien souvent fortuite.

Pourtant la fréquence de l'hypoglycémie alcoolique (H.G.A.) n'est pas si négligeable et sa découverte remonte à une trentaine d'années.

C'est en 1941 en effet que BROWN et HARVEY à Baltimore décrivent les premiers cette entité clinique nouvelle : Survenue de comas hypoglycémiques chez des noirs intoxiqués par du "Smoke" et réveil spontané ou à la suite de perfusion de serum glucosé hypertonique. L'action exclusive de l'alcool ne peut être affirmée car le smoke est un mélange d'alcool éthylique, méthylique, de gasoline et d'acétate d'éthyle, mais déjà se dessine le tableau clinique et biologique : il s'agit de sujets dénutris et alcooliques dont l'augmentation concomitante de l'état de dénutrition et de la consommation d'alcool aboutit à un accident d'hypoglycémie.

En 1942 TUCKER et PORTER rapportent 4 observation sensiblement identiques.

En 1949 BOTTURA et NEVES publient à Sao Paulo 11 observations de COMAS hypoglycémiques succédant à l'absorption d'alcool ethylique à jeun. Il y eu trois issues défavorables, dont deux peuvent être mises sur le compte d'injection d'Insuline avec la perfusion de glucosé, ce qui à l'époque faisait partie du traitement classique des intoxications alcooliques aiguës. Il est à noter l'absence totale de glycogène hépatique sur les prélèvements anatomiques.

En 1950 NEVES rapporte 21 cas dont trois sont des rechutes de la première série et le cas d'un enfant de six ans victime d'une intoxication accidentelle.

Dans les 10 ans qui suivirent plusieurs cas isolés sont rapportés dans la littérature Les Pédiatres Su-Américains et aussi Français relatèrent des comas hypoglycémiques chez des enfants sains ayant absorbés des quantités massives d'alcool ou de vin; ainsi :

PELUFFO et COLL à Montevideo

JEUNE COTTE et NIVELON à Lyon

WEILL et GORUBEN à Paris

CUMMINS à Saint-Louis

De nombreuses publications de langue anglaise apparaissent par la suite, dont il faut isoler la publication Sud Africaine de NEAME et JOUBERT portant sur 23 cas de comas hypoglycémiques chez des Africains très dénutris, à jeun depuis 24 heures, après intoxication alcoolique aiguë. L'absence de glycogène hépatique fut prouvée 4 fois.

Aux Etats Unis FIELD et coll, et surtout FREINKEL ARKY et leurs collaborateurs en publient de nombreux cas. Ces auteurs, ainsi que l'équipe de LOCHNER WULFF et MADISON, ont beaucoup fait progresser la compréhension de l'hypoglycémie alcoolique par leurs travaux expérimentaux in vivo et in vitro tant sur l'homme que sur l'animal, et les résultats de leurs remarquables études physiopathologiques.

En France également plusieurs publications paraissent sur ce sujet :

- ROCHE VEDRINNE et DUSSERT en 1963
- MAUGARD en 63 également consacre sa thèse à ce sujet, en présentant deux nouveaux cas récidivant.
- HAZARD et DOMART en 1966 présentent 2 cas de coma hypoglycémique survenus chez des femmes éthyliques; ils insistent sur le défaut de réponse adrénérgique au cours de l'H.G.A.
- A la clinique médicale de l'Hopital Bicêtre deux nouveaux cas sont présentés par le service de M. DEPARIS en 1966 et 1967 que nous reproduisons dans cet ouvrage.
- DORF en 1967 rapporte dans sa thèse 11 cas d'H.G.A. ce qui représente la plus importante étude d'ensemble Européenne sur ce sujet. Il apporte une contribution intéressante à la compréhension de la pathogénie en évoquant le rôle des voies accessoires du métabolisme de l'alcool, découvertes par TREMOLIERES et CARRE chez les éthyliques chroniques, dont l'absence expliquerait non seulement la survenue mais aussi la rareté des accidents hypoglycémiques. Enfin il collige une centaine de cas de la littérature dont il fait une étude synoptique, clinique et biologique. Il nous a paru inutile de refaire cette étude statistique dont nous avons adopté les résultats, restriction faite des modifications apportées par les publications récentes.

Ces deux dernières années, les publications en langue française ou anglaise n'ont pas été très riches en cas nouveaux. Il s'agit plutôt de mises au point physiopathologiques dont nous nous sommes efforcés de faire la synthèse.

On relève pourtant certains travaux :

- DE MOURA au Portugal présente 3 cas nouveaux, dont celui d'une femme ayant présenté 7 accidents hypoglycémiques induits par l'alcool dont le diagnostic fut si difficile à établir et simulait si bien une tumeur Langerhansienne qu'elle subit une pancréatectomie partielle à sa troisième hospitalisation.

- VERDY à Montréal en présente 2 cas nouveaux,

- DEIWILLER en Suisse : 4 H.G.A., chez des alcooliques diabétiques

Ces deux auteurs insistent sur les relations existant entre diabète ou prédiabète et H.G.A.

D'autres publications ont été faites dans de nombreux pays, en Europe de l'Est, en Suède, en Italie, en Amérique Latine et au Japon notamment.

Au total on peut estimer à 200 ou 250 au maximum le nombre de cas rapportés. C'est dire la rareté du phénomène qui est sans doute plus apparente que réelle, mais dont la difficulté de diagnostic est d'autant plus grande que l'accident est souvent unique, que les signes cliniques se confondent avec ceux de l'intoxication alcoolique elle-même, et que la correction de l'hypoglycémie se fait bien souvent spontanément dès la reprise alimentaire.

EXPOSE DES OBSERVATIONS

C'est grâce à l'obligeance de notre Maître Monsieur le Professeur DEPARIS, que nous devons de pouvoir rapporter ces trois observations.

La première a déjà fait l'objet d'une publication dans la Revue Internationale d'Hépatologie (Tome XVI, n°5 - p. 1111-1120, M. DEPARIS, G. MANIGAND, PH. AUZEPY, R. LEVILLAIN, A. CHELLOUL).

La deuxième a également été exposée dans la Semaine des Hôpitaux (43^e année n°13/3 - 14 mars 1967 p. 858-867) et dans la revue de l'Alcoolisme (12 n°2, Avr.Juin 1966 - p. 104-114 - M. DEPARIS, R. LELUC, G. MANIGAND, Ph. AUZEPY, G. DELLUC).

La troisième observation est jusqu'à présent inédite.

Observation n°1

Monsieur K..... âgé de 50 ans, est admis en urgence le 3 Septembre 1964 à l'Hôpital de BICETRE pour un coma d'apparition brutale. Le malade éthylique de longue date, avait eu en effet, à la fin de l'après-midi et alors qu'il consommait comme à son habitude dans un débit de boissons, une crise convulsive généralisée. A son entrée, le coma est profond, la respiration bruyante; on note la perte des urines. Les réflexes ostéo-tendineux, symétriques, sont vifs et polycinétiques; il existe un signe de BABINSKI bi-latéral; l'examen montre une hypertonie musculaire généralisée. Le diagnostic de coma hypoglycémique est confirmé par le taux du glucose sanguin, qui est à 0,32°/°gr. Il existe des corps cétoniques dans les urines; le CO₂ total plasmatique est à 24 volumes. Le malade reçoit alors du sérum glucosé hypertonique par voie veineuse : son réveil est immédiat et les signes neurologiques disparaissent rapidement. Il est ainsi possible de recueillir quelques renseignements : le malade n'est pas diabétique et n'a reçu aucune substance hypoglycémisante; il

a été traité en sanatorium de 1952 à 1954 pour tuberculose pulmonaire; il reconnaît enfin des habitudes d'alcoolisme chronique. L'épisode de coma qui motive son admission n'est d'ailleurs pas unique puisque en 1963 et 1964, il fut hospitalisé d'urgence à deux reprises pour des pertes de connaissance survenues également après absorption importante de boissons alcoolisées.

Avant l'épisode actuel, le malade ne s'était alimenté que de façon très légère, depuis deux jours, alors qu'il reconnaît non sans réticence avoir consommé des boissons alcoolisées en quantité importante.

Le 4 Septembre, l'état de conscience est excellent. L'examen clinique est négatif. Les examens biologiques donnent les résultats suivants : glycémie 1,14 g.°/°, azotémie, 0,40 g.°/°, chlorémie 96 meq °/°, natrémie 136 meq °/°, kaliémie 4,8 meq °/°, hémocrite 34%, protidémie 13,5 meq °/°, CO2 total plasmatique 20 meq °/°.

Le 5 septembre, le malade sombre rapidement dans un état de torpeur, entrecoupé de périodes d'agitation avec onirisme. Il n'existe pas de signe neurologique en foyer; on note seulement une hypertonie musculaire généralisée et un tremblement des extrémités. Il n'y a pas de glucosurie, la glycémie est à 1,10 °/°, la réserve alcaline à 35 volumes. Le malade reçoit un traitement par MEPROBAMATE injectable, antibiotiques et réanimation par voie I.V. comportant : sérum glucosé isotonique et apport protidique. L'état du malade reste identique jusqu'au 7 Septembre, où apparaissent des signes d'encombrement bronchique. L'examen neurologique ne montre pas de fait nouveau. Le F.O. est normal. L'examen du L.C.R. donne les résultats suivants : 0,4 cellules par mm³ albumine, 0,20% glucose, 0,76 gr.°/° chlorures, 7,48 grs °/°. Les examens biologiques suivants ont d'autre part été faits : hémocrite 29%, azotémie 0,87 gr.°/°, natrémie 142 meq °/°, kaliémie : 3,5 meq °/°, chlorémie 107 meq °/°, CO2 total plasmatique, 22,3 meq °/°, protidémie 13,5 meq °/°.

La persistance des troubles de la conscience et de l'hypertonie musculaire alors que le taux de la glycémie demeure normal, font envisager les hypothèses, soit d'un oedème cérébral, soit d'une encéphalopathie carentielle chez un éthylique dénutri, soit d'un coma hépatique. Le 8 Septembre, la tempé-

rature s'élève et un collapsus vasculaire périphérique apparaît. Le malade meurt en hyperthermie dans la nuit du 8 au 9 Septembre 1964.

ETUDE ANATOMIQUE

Les prélèvements pour l'histologie ont été fixés au formol à 10% pendant 24 heures. Coloration histologique : hématéine éosine, trichrome de Masson.

LE FOIE : très volumineux, pèse 2.230 Grs, il est de consistance molle, de couleur jaune pâle, franchement stéatosique. L'examen microscopique montre que l'architecture général est conservée. Il existe une stéatose pure, essentiellement macrovésiculaire avec de rares kystes graisseux. Cette stéatose intéresse les zones médio et péri lobaires. Les espaces portes renferment quelques infiltrats inflammatoires à cellules rondes. Les veines sus hépatiques sont discrètement congestives.

Les colorations histo chimiques de mise en évidence du glycogène, (PAS et CARMIN de BEST) sont négatives.

LE PANCREAS : de forme, de taille et de coloration normales, présente une légère induration dans la région céphalique. L'étude microscopique ne montre qu'une discrète fibrose interstitielle et une congestion importante. Les ilots de Langerhan sont normaux, il n'existe ni cytotéatonecrose, ni obstruction canalaire ni calcification.

LE DUODENUM : présente histologiquement une congestion avec infiltration oedémateuse de la sous muqueuse.

ESTOMAC : atrophie de la muqueuse à l'examen macroscopique.

LA RATE : macroscopiquement normale.

Les REINS: augmentés de volume. Pèsent respectivement 220 et 260 grs. On note quelques kystes urinaires de taille inégale. Les cavités pyélocalicielles sont légèrement distendues. Histologiquement, présence de discrètes lésions glomérulaires à type de sclérohyalinose., segmentaire ou total du floculus, et d'une fibrose interstitielle importante prédominant dans la médul-

laire et dans le cortex corticis. Elle s'accompagne de quelques infiltrats inflammatoires lymphocytaires à disposition radiée. L'épithélium tubulaire est le siège d'une discrète vacuolisation cytoplasmique. Certaines lumières tubulaires sont distendues, kystiques tapissées par un épithélium aplati. Les vaisseaux sont sensiblement normaux. Il n'existe nulle part d'image histologique de suppuration ou d'inflammation spécifique.

Le COEUR : pèse 400 grs. et présente une hypertrophie ventriculaire gauche.

Les POUMONS : sont oedémateux; discrète pachypleurite avec symphyse pleurale interlobaire. L'examen histologique montre l'existence de larges plages d'alvéolite oedémateuse, qui accompagnent une congestion diffuse. Il existe en outre des foyers disséminés d'alvéolite et de bronchiolite purrülente.

Les GROS VAISSEAUX : ne présentent que de très discrètes plaques d'athérosclérose.

Le CERVEAU : Examen macroscopique. Le cerveau est gros, d'aspect oedémateux et il existe une atrophie corticale diffuse. Les méninges sont d'épaisseur normale au niveau de la convexité et de la base. Il n'y a pas d'hémorragie méningée, ni de méningite. La faux du cerveau et la tente du cervelet sont normales. Il n'y a pas d'engagement temporal ni cérébelleux. On ne trouve pas de thrombose ni d'anévrisme et l'athérome est pratiquement nul. Le chiasma optique et les pédoncules optiques sont normaux. Par contre, il existe une atrophie marquée des tubercules mamillaires. A la coupe, les différentes structures grises sont normales. Les cavités ventriculaires montrent une discrète dilatation peu nette au niveau des ventricules latéraux, du quatrième ventricule, plus marquée au niveau du troisième ventricule. Le corps calleux est normal. Le cervelet est sub-normal, si l'on excepte quelques petites suffusions hémorragiques du lobe droit autour de dilatations vasculaires. Le tronc cérébral est normal. Le locus niger est normalement pigmenté à droite et à gauche. L'épiphyse et l'hypophyse sont normales. On ne trouve pas de ramollissement.

Examen microscopique : Cet examen a été effectué sur les coupes frontales du cerveau à différents niveaux; des coupes frontales du cervelet, des coupes frontales étagées du tronc cérébral. Les pièces ont été colorées par la technique de l'hématéine - éosine, la méthode de HISSL et SPIELMEYER.

Sur les coupes frontales du cerveau passant par le corps calleux, le trigone et le troisième ventricule, on ne trouve qu'un état criblé de la région hypothalamique. Mais il n'existe pas de lésion corticale cellulaire ou gliale, diffuses ou focalisées. Il existe quelques dilatations vasculaires dans le noyau du thalamus, mais on ne trouve pas de nécrose cellulaire, ni de foyer de démyélinisation. On note une atrophie des tubercules mamillaires qui sont remaniés par une glyose, mais, il n'existe pas de signe histo-pathologique rappelant le syndrome de GAYET WERNICKE.

Sur les coupes frontales du cervelet, passant par les noyaux dentelés, on ne trouve aucune lésion cyto-architectonique si l'on excepte une discrète congestion vasculaire et quelques foyers d'érythrodiapédèse péri-capillaire dans le noyau dentelé droite. Sur les coupes étagées du tronc cérébral, il n'y a pas de lésion visible, et notamment on ne trouve pas de nécrose au niveau de la protubérance.

Au niveau de la moelle, on trouve des phénomènes de congestion vasculaire modérés.

En CONCLUSION : ce cerveau présente une discrète atrophie corticale, une dilatation modérée du troisième ventricule et une atrophie des tubercules mamillaires. Il n'existe pas de foyer hémorragique péri ventriculaire, ni de plaque nécrotique au niveau du mésencéphale et de la protubérance.

En RESUME : chez un éthylique chronique dénutri âgé de 50 ans, est apparu, après absorption d'alcool, un coma hypoglycémique confirmé par le dosage de la glycémie et par l'action immédiate du sérum glucosé hypertonique. Au cours des années précédentes deux épisodes semblables ou toutefois la glycémie ne fut pas dosée, sont également signalés. Deux jours après ce coma hypoglycémique, alors que l'état du malade paraissait satisfaisant et que la glycémie demeurait normale, apparaît brusquement un état confusionnel avec hyper-

tonie musculaire et tremblements aboutissant à un coma profond et à la mort en quatre jours.

L'étude anatomique ne permet pas d'expliquer une telle évolution et les causes de la mort demeurent dans ce cas incertaines. L'hypothèse d'une rechute d'hypoglycémie aigüe est écartée par les dosages répétés du glucose sanguin, et aucun argument ne permet par ailleurs d'affirmer une brusque décompensation d'encéphalopathie chronique hypoglycémique.

L'hypothèse d'une encéphalopathie carentielle éthylique en faveur de laquelle plaident l'atrophie, des corps mamillaires, paraît cependant infirmée par l'absence de lésion récente du tronc cérébral et de la région du troisième ventricule. Peut-être le coma hypoglycémique a-t-il favorisé l'apparition d'un coma hépatique, chez un sujet atteint de stéatose massive; rien toutefois ne permet de l'affirmer. Mais un des éléments remarquables de l'étude anatomique est la constatation non seulement d'une stéatose massive du foie, mais encore de l'absence de glycogène hépatique. Ce fait perd évidemment de sa valeur du fait que le prélèvement anatomique n'a pas été immédiat; toutefois, les études comparatives avec un tissu hépatique témoin, prélevé dans les mêmes conditions semble s'inscrire en faveur d'un déficit en glycogène hépatique.

Observation n°2

M. L..... 55 ans, est hospitalisé le 8 Mars 1966 à la Clinique médicale de l'Hôpital de BICETRE, à la suite d'un coma hypoglycémique provoqué par l'ingestion répétée et abondante de vin. Il s'agit d'un sujet gastrectomisé en état de dénutrition sévère.

Antécédents : Le malade a subi une gastrectomie pour ulcère en 1953. Cette gastrectomie ne donna lieu à aucun signe fonctionnel ultérieur et permit une reprise de poids de 20 kgs dans les 4 années suivantes.

En 1957, un traumatisme thoracique provoque une fracture de la 10^{ème} vertèbre dorsale à la reprise de son travail, trois mois après, le malade est amené à porter une lourde charge; il ressent alors une douleur dorsale synco-

pale; dans les années qui suivent, il continuera à souffrir du dos et une cyphose dorsale sévère va progressivement se constituer.

A partir de 1963, son état général se détériore, et ceci va de pair avec une anorexie très importante et une asthénie intense, psychique, physique et sexuelle. L'alcoolisme du sujet, patent depuis une dizaine d'années, au moins deux litres de vin par jour, va en s'accroissant durant cette période :

Les premiers jours de Mars 1966, cette situation va encore s'aggraver, le dimanche 6 mars, le malade n'ingère que peu d'aliments, et le lendemain n'en absorbe aucun tandis qu'il continue à boire copieusement.

Il sombre le soir dans un coma profond qui justifie le lendemain 8 Mars son admission à la fin de la matinée à la Clinique médicale de l'Hôpital de BICETRE.

EXAMEN

Le premier examen clinique révèle un sujet très pâle, aux extrémités froides et cyanosées dont l'haleine à l'odeur à la fois cétonique et alcoolique; il est dans un coma profond, ne réagissant pas aux excitations; le réflexe cornéen est aboli. Il existe une mydriase bi-latérale. L'examen neurologique ne met pas en évidence de signe de localisation, les réflexes cutanés plantaires sont en flexion, mais il existe une hypertonie musculaire généralisée avec extension et pronation des membres supérieurs, trismus. Il y a enfin, un signe de CHVOSTEK bilatéral. La peau du malade est sèche, la pression artérielle est à 13/7, le rythme cardiaque régulier à 65 par minute, la température à 37°.

Le diagnostic envisagé de coma hypoglycémique aigu par ingestion d'alcool est confirmé par dosage de la glycémie : 0,20 grs % de l'alcoolémie 9,64 grs % (alors que la dernière ingestion date au moins de 18 heures). Une ponction biopsie du foie est immédiatement faite et elle montrera la quasi-disparition du glycogène hépatique. La Pyruvicémie est normale : 0,62 mg % la calcémie est basse, 82 mg %. L'ionogramme sanguin ne révèle pas d'autre anomalie qu'une baisse du CO₂ total plasmatique, 17,8 meq % liée vraisemblablement au jeûne. L'hématocrite veineux est de 54%.

Le malade reçoit alors 250 ml de sérum glucosé hypertonique et sort progressivement de son coma, tandis que disparaissent les contractures musculaires. Mais l'encombrement bronchique important déjà à l'arrivée de ce sujet cyphotique va augmenter de telle sorte dans l'après-midi qu'il va provoquer une insuffisance respiratoire aiguë (polypnée, cyanose, tachycardie, hypotension) justifiant son transfert à l'unité de réanimation de l'Hôpital BOUCICAUT. (Prs Agrégés MEYER et LISSAC), Monsieur L.... y restera hospitalisé 10 jours. Les premières 48 heures sont marquées par un collapsus important nécessitant le recours à une réhydratation massive et à des vaso presseurs. Une antibiothérapie polyvalente et prolongée est nécessaire pour venir à bout de deux foyers pulmonaires de surinfection.

Le malade revient le 18 Mars à la Clinique médicale de l'Hôpital de BICETRE, en bon état clinique et sans trouble digestif. Il n'a aucun trouble psychique, l'examen ne met en évidence aucun signe de défaillance cardiaque, aucune atteinte neurologique, l'abdomen est souple, et le foie mesure 9 cms sur la ligne mamelonnaire.

Le malade fut d'abord soumis à une étude de son métabolisme glucidique. Ce bilan s'est révélé être sensiblement normal ce qui semble indiquer que lorsqu'il a été effectué, trois semaines après le coma hypoglycémique, le patient avait récupéré une charge glycogénique intra-hépatique normale. En effet, le sujet a une réponse normale et non exagérée aux épreuves d'hypoglycémie par le tolbutamide I.V. et par l'insuline I.V. L'épreuve à la leucine n'entraîne pas de variation de la glycémie.

Les épreuves d'hyperglycémie provoquées montrent une flèche exagérée et précoce (2,26 grs $\text{g}/\text{100}$ à la 30ème minute dans l'épreuve per os, ce qui est une constatation habituelle chez un gastrectomisé, un coefficient d'assimilation glucidique un peu inférieur à la normale lors de l'épreuve par voie veineuse, et une réponse hyperglycémique normale à l'injection de GLUCAGON.

L'épreuve d'hyperalcoolémie provoquée par voie veineuse, confirme la restauration de la charge glycogénique hépatique. Le taux de la glycémie en fin de perfusion est identique à celui du début, alors que l'alcoolémie atteint 1 gr $\text{g}/\text{100}$ La pyruvicémie ne s'élève pas non plus durant l'épreuve. Il n'y a

pas de modification de la coagulation globale explorée par thromboélastogramme (Dr. VERGOZ).

En outre ce malade présente de multiples anomalies qui ont justifié de nombreuses explorations.

A - Etude de l'appareil digestif :

Les radiographies gastriques prouvent l'existence d'une gastrectomie avec anastomose gastro-jéjunale type POLYA FINSTERER avec de gros plis muqueux. La gastroscopie (Dr P. HOUSSET) par fibroscope montre des plis du moignon qui saignent facilement, une bouche anastomotique à bords épaissis; la muqueuse du grêle est normale endoscopiquement. La biopsie aspiration de la muqueuse du moignon montre qu'il s'agit "de fragments de muqueuse gastrique de type fundique très atrophique, avec raréfaction des tubes glandulaires, et par places des différenciations avec métamorphose mucipare. Le chorion est très oedemateux et riche en infiltrats lympho-plasmocytaires. L'ensemble réalise l'aspect d'une gastrite atrophique (Dr. CHELLOUL)". Le tubage gastrique à l'histamine objective l'absence d'acidité libre même après histamine.

Cependant l'étude des selles (Dr GOIFFON) ne met en évidence aucune anomalie importante de la digestion. Il n'y a pas de stéatorrhée, on ne retrouve pas de fragments de viande non digérés; il s'agit simplement de selles d'évacuation accélérée avec prédominance des putréfactions.

B - Etude des répercussions possibles de l'alcoolisme chronique et des troubles nutritionnels.

Les tests fonctionnels hépatiques sont normaux et la rétention de B S P est de 4% à la cinquième minute. Il existe une importante anémie (2.900.000 GR par mm³) macrocytaire, sans mégaloblastose médullaire. On recherche pour l'expliquer une carence en acide folique, mais les résultats du test de charge à l'histidine sont à peine supérieurs à la normale (Dr LEMONNIER). Le test de charge en tryptophane ne révèle pas de carence en vitamine B 6. Il existe d'autre part une hypoprotidémie sévère (46 grs °/°) dont 20 grs °/° d'albumine).

L'existence, lors de l'examen radiologique d'un aspect de déminéralisation osseuse importante a motivé une étude de l'ensemble du squelette et du métabolisme phospho-calcaïque. Les radiographies du rachis montrent l'aplatissement de plusieurs vertèbres dorsales avec respect des disques et un aspect biconcave des vertèbres lombaires avec transparence accrue de la trame osseuse : la déformation choracique, probablement favorisée par le tassement vertébral post traumatique subi en 1957, paraît bien également sous la dépendance des altérations vertébrales secondaires à la raréfaction osseuse. En outre, les os du bassin et des membres ont une transparence accrue. Il n'existe pas de strie de Looser - Milkman. La calcémie est à 79 mg °/° à deux examens successifs. La calciurie est à 10 mg°/° en dehors de toute insuffisance rénale. La phosphorémie est à 32 mg °/°, la phosphaturie est à 116 mg °/°; les phosphatases alcalines à 3 unités BODANSKY. La biopsie osseuse, montrant d'une part des signes d'ostéoporose avec raréfaction des travées et d'autre part, des images de bordures ostéoïdes, permet de conclure à une forme mixte d'ostéoporomalacie. La normalisation de la calcémie et de la calciurie est obtenue par l'ingestion de 60 mg de CALCIFEROL,

La grande cyphose dorsale du patient a conduit à une étude de sa fonction respiratoire en raison des répercussions certaines sur cette dernière.

L'image radiologique est celle d'un thorax scléro-emphysémateux avec comblement des culs de sac costodiaphragmatiques. L'examen fonctionnel (Dr PERALDI) montre "une insuffisance ventilatoire restrictive, liée aux modifications de la statique thoracique qui réduit les possibilités de mobilisation des volumes pulmonaires. Un trouble obstructif discret du type bronchite chronique majeure le trouble restrictif. Le déficit global est de l'ordre de 25% sans retentissement majeur sur les échanges alvéolo-capillaires (discrète hypercapnie isolée". Ces modifications sont liées à la cyphose dont l'origine traumatique paraissait vraisemblable au moins initialement.

Enfin, malgré l'absence de signes cliniques évoquant une insuffisance antéhypophysaire ou thyroïdienne, on a rassemblé les éléments d'une exploration endocrinienne. Le réflexogramme achilléen est normal. Il y a une réponse positive à l'A C T H lors du test de THORN, et une réponse positive à l'inges-

tion de métopirone. Il n'y a ni insuffisance antéhypophysaire ni thyroïdienne. Le taux des 17 céstéroïdes et des 17 hydroxycorticoïdes urinaires est légèrement abaissé.

RÉSUMÉ

Coma hypoglycémique réversible survenu chez un alcoolique de 55 ans, après un jeûne de 48 heures, alors que l'ingestion quotidienne de vin restait toujours aussi importante. La ponction biopsie du foie a montré l'absence de glycogène hépatique. Ce sujet gastrectomisé depuis 13 ans, présente en outre une anachlorhydrie résistante à l'histamine, une hypoalbuminémie sévère, une anémie macrocytaire, enfin une ostéoporomalacie.

Observation n°3

Monsieur N...., 42 ans, électricien, est hospitalisé le 9 Mars 1967, vers 20 heures à la clinique médicale de l'Hôpital de BICETRE, pour un malaise sur la voie publique consécutif à une consommation exagérée d'alcool.

Il s'agit d'un éthylique chronique très dénutri, qui a quitté son travail trois semaines auparavant en désaccord avec son employeur, et dont la femme vient d'être hospitalisée pour une poussée grave d'une néoplasie digestive évoluant depuis deux ans. Ces motivations professionnelles et familiales font qu'il a pratiquement quitté son foyer, qu'il ne se nourrit que de rares sandwiches et qu'il s'adonne de plus en plus à la boisson.

L'examen pratiqué par l'interne de garde met en évidence des signes manifestes d'intoxication aiguë :

- Instabilité, logorrhée, trémulation et odeur caractéristique de l'haleine,
- Pourtant, ni sueurs, ni agitation importante. Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion.
- la T.A. est à 14/8, le pouls à 80, la température à 36°9

Devant ces signes, le diagnostic de prédélirium est posé et le malade est mis à une thérapeutique sédative.

Ce n'est que le lendemain que l'on reçoit les résultats des examens systématiques faisant partie du bilan d'entrée de chaque malade et qui montrent une glycémie du matin à 0,40 grs p/ litre, faisant modifier le diagnostic initial pour celui d'une hypoglycémie alcoolique.

Il existe des corps cétoniques + dans les urines, et l'examen clinique ne relève qu'une dénutrition et que des signes d'imprégnation oenolique, sans hépatomégalie, mais avec une atteinte débutante polynévritique et cérébelleuse :

- Hyperreflexie ostéotendineuse, mais abolition des achilléens
- Dymétrie et élargissement du polygone de sustentation.

Il n'y a pas d'antécédent pathologique particulier.

Différentes investigations sont alors entreprises :

- L'alcoolémie n'avait pas été faite à l'entrée.
- Le test au Glucagon du 11 Mars 1967 montre une flèche d'hyperglycémie à 2 grs,14 p/ litre, sans retour à la normale. Ce test est un peu supérieur à la normale mais il indique que le malade a reconstitué des réserves hépatiques et que celles-ci sont facilement mobilisées par le GLUCAGON.
- L'alcoolémie provoquée faite le matin à jeûn, en perfusant 650 ml d'une solution d'alcool à 15° pendant 4 heures : l'élévation très sensible de l'alcoolémie ne provoque pas d'hypoglycémie une semaine après l'accident initial.

La pyruvicémie baisse de 40% pendant cette expérience.

SUR LE PLAN HEPATIQUE

- Les tests hépatiques sont dans l'ensemble peu perturbés en dehors d'une inversion du rapport alb/globuline.
- La laparoscopie (Docteur PERREAU) : "exploration facile et complète. Le foie apparaît plus volumineux que la palpation ne l'avait laissé supposer, il déborde le rebord costal d'environ trois travers de doigts.

Son bord inférieur est épaissi, arrondi, la surface des deux lobes est parfaitement lisse, régulière. La teinte est rose, un peu plus pâle que normalement. Le ligament rond est normal, la vascularisation est normale; il n'y a aucun signe d'hypertension portale.

La vésicule n'est pas visible. Il n'y a pas d'ascite. Le péritoine est normal. La rate n'est pas visible. En conclusion, gros foie un peu pâle, hépatitique plutôt que stéatosique. Aucun signe de sclérose au niveau de ce foie. On pratique une ponction biopsie au niveau du lobe droit".

- La ponction biopsie p. Ag. PAILLAS :

Le long fragment de parenchyme prélevé comporte, tout d'abord,

- une fibrose qui réalise un épaissement des espaces portes et qui, à partir de ceux-ci, s'insinuent dans le parenchyme. Cette fibrose traverse par endroits, tout le fragment. Dans le tissu scléreux on trouve des infiltrats inflammatoires abondants et quelques néo-canalicules biliaires.

- il existe aussi, une stéatose très intense faite de vésicules de taille tantôt volumineuse, tantôt minuscule. La plupart des hépatocytes sont, peu ou prou stéatosiques .

En conclusion : cirrhose débutante; stéatose massive. Pas de nécrose cellulaire.

D'autres examens ont été pratiqués :

- urée, 0,17, N.F.S. 3.030.000 G.R. et 8.800 G.B. (soulevant l'hypothèse d'un syndrome de ZIVES) fer sérique 155 gamas, protides totaux, 70 Grs p/litres.

Le malade sort le 23 Mars 1967 acceptant de faire la cure de désintoxication qu'on lui proposait.

En RESUME : Hypoglycémie spontanément réversible chez une alcoolique de 42 ans très dénutri apparue 12 heures environ après une ingestion abondante d'alcool.

Les examens pratiqués ont montré l'existence d'une stéatose hépatique massive et d'une cirrhose débutante, le test au GLUCAGON révélait une hyperglycémie provoquée supérieure à la normale, l'alcoolémie provoquée après 12 heures de jeûne n'a pas entraîné d'hypoglycémie, mais une baisse sensible de la pyruvicémie.

ETUDE DE LA GLUCOREGULATION

(Observations n° 2 et 3)

	temps	0	30'	60'	90'	120'	150'	
Obser. n°2	Hypoglycémie par Tolbutamide I.V. 15ml, solution à 50%	0,64	0,30	0,32	0,54	0,56	0,66	Glycémie g °/°°
	Hyper glycémie per os - 50 g. glucose	0,62	2,26	1,76	1,32	0,90	0,66	Glycémie g °/°°

TEST AU GLUCAGON - Observation n°2 et n°3

temps	0	30'	60'	90'	120'	180'
Observ.n°2 (2 mgIM) Glycémie °/°°	0,62	1,18	1,14	0,78	0,60	0,58
Observ.n°3 (1 mg IM) Glycémie °/°°	1,12	2	2,14	1,90	1,60	

ALCOOLEMIE PROVOQUEE - Observations n°2 et 3

temps	Glycémie g °/°°		Pyruvicémie mg °/°°		Alcoolémie g °/°°	
0	0,90 g °/°°	0,84	0,41	0,96	0,17	0,17
1 h.	0,88	0,86	0,41	0,68	1,07	0,34
2 h.	0,92	0,86	0,34	0,57	0,36	0,46
4 h.	0,90	1 g.	0,28	0,57	1,01	1,47
	(2)	(3)	(2)	(3)	(2)	(3)

COMMENTAIRES

Ces trois observations anatomo-cliniques ont l'intérêt de montrer la diversité et la variabilité des formes sous lesquelles peut se présenter l'hypoglycémie chez l'adulte.

Que ce soit la première avec son caractère récidivant, l'aspect hypertonique du coma, précédé d'une crise convulsive, et la gravité de l'évolution et son issue fatale malgré une reprise passagère de la conscience et le contrôle de la glycémie;

La deuxième avec son coma profond, où se surajoutent quelques signes cliniques évocateurs d'hypocalcémie, la preuve de l'absence de glycogène hépatique apportée au cours du coma, et les facteurs aggravant que constituent la gastrectomie et l'insuffisance respiratoire;

Ou bien la troisième dont les conséquences cliniques furent moins importantes mais où la réalité de l'hypoglycémie alcoolique ne peut être niée;

Chacune de ces observations correspond à des exemples exposés dans la littérature.

Dans chacun de ces cas il existe néanmoins des liens de parenté et l'on retrouve : - l'ethylisme chronique et la stéatose hépatique confirmée histologiquement,

- une grande dénutrition aggravée par une période récente de moindre alimentation,

- l'absorption abondante de boissons alcoolisées précédant de plusieurs heures la chute de la glycémie.

Malgré ces points communs le diagnostic d'H G A n'est pas toujours facile à porter en raison de la variabilité des signes cliniques et biologiques dont nous allons aborder l'étude.

ETUDE CLINIQUE

1 - FREQUENCE

Elle est faible, et dépend en partie des facteurs socio-régionaux et du terrain.

- Ainsi NEAME et JOUBERT considèrent que l'H.G.A. est la cause la plus fréquente des hypoglycémies spontanées parmi les noirs d'Afrique du Sud, et ils en ont relevé 23 cas en une seule année.

- Au Boston City Hospital en revanche FREINKEL et ARKY n'en ont découvert que neuf cas en deux ans, ce qui représente 0,015% des admissions.

Comme bien souvent "in medio stat virtus" à l'hôpital de l'Hotel-Dieu à Paris, la glycémie a été recherchée systématiquement chez tous les éthyliques dénutris en état d'ivresse ou d'agitation psycho-motrice. En 6 mois sur 300 alcooliques rentrant dans cette catégorie il a été relevé 6 glycémies inférieures à 0 g 50/litre ce qui représente 3% des cas.

11 - LETHALITE

Elle n'est pas négligeable et est plus grande chez l'enfant que chez l'adulte.

Elle serait selon une statistique Américaine :

de 25% chez l'enfant

de 11% chez l'adulte.

111 - TERRAIN

On peut répartir les hypoglycémies en deux grandes catégories.

- La première représente un tiers des cas et est constituée par : les enfants, les buveurs occasionnels dits buveurs de Week-end, et certains individus particulièrement sensibles pour une raison organique ou métabolique, tels les diabétiques ou les gastrectomisés.

- La deuxième est la plus fréquente et représente $2/3$ des cas. Il s'agit d'éthylismes chroniques présentant le plus souvent une stéatose du foie, mais dont l'alcoolisme est jusque là bien toléré, n'ayant en général pas d'atteinte neurologique.

Ils sont toujours dans un état de dénutrition marqué et à jeun depuis 24 h. en général.

Il existe parfois une hérédité diabétique.

Dans tous les cas il est nécessaire pour que l'hypoglycémie alcoolique puisse se produire que les réserves glycogéniques du foie soient épuisées.

IV - DÉLAI d'APPARITION

Le retentissement des effets métaboliques de l'alcool sur la glycémie nécessite un temps de latence plus ou moins long qui dépend de l'existence ou non de réserves glycogéniques et de la quantité et de la durée d'ingestion de l'alcool.

Il dépend aussi du terrain :

Ainsi l'hypoglycémie peut survenir 3 à 4 heures après l'ingestion d'alcool chez certains alcooliques dénutris et diabétiques. Elle peut ne survenir que 15 h. après dans d'autres cas.

En pratique il est difficile de chiffrer exactement le délai d'apparition car il est fonction de l'horaire de la prise de sang c'est-à-dire bien souvent du moment où l'hypoglycémie donne une traduction clinique alarmante.

Néanmoins on peut admettre un délai d'apparition de 8 heures en moyenne.

V - Manifestations cliniques.

Rien de plus variable que les manifestations cliniques de l'hypoglycémie alcoolique.

Le plus souvent le malade est trouvé dans le coma qui peut parfois être précédé d'une période d'intense agitation psycho-motrice, voire d'une crise convulsive (obs. n°1).

Deux grands aspects peuvent être alors observés posant des diagnostics de difficulté inégale :

1°- dans certains cas il s'agit d'un coma agité, hypertonique avec exagération des réflexes ostéotendineux, trismus,

L'état des pupilles est variable

Il existe parfois un signe de Chvostek

Un signe de Babinski bilatéral (rarement unilatéral) s'observe dans 1/4 des cas.

Ce coma a l'intérêt d'évoquer assez rapidement en général une hypoglycémie.

2°- En revanche il est d'autres cas beaucoup plus déconcertants où les symptômes sont différents : coma profond et calme, hypotonique, avec abolition des réflexes ostéotendineux, sans signe de localisation, mais où l'odeur de l'haleine et les stigmates de l'oénolisme peuvent représenter des éléments d'orientation vers un éthylisme chronique. Dans de tels cas seule la recherche, de parti pris, d'une hypoglycémie permet de ne pas méconnaître cet accident.

Cette grande variabilité est due à l'intrication des manifestations cliniques de l'ivresse et de l'hypoglycémie.

Quelques signes négatifs d'ordre neuro-végétatif :

- absence de tachycardie
- absence de sueurs
- normo ou hypotension
- température normale ou abaissée

constamment retrouvés donnent pourtant un caractère particulier à ce coma.

VI - EVOLUTION

L'évolution comporte évidemment les risques inhérent à toute hypoglycémie. Que celle-ci se prolonge avant ou malgré l'apport glucidique et les détériorations cellulaires neurologiques et cérébrales peuvent être irréversibles.

Parfois, comme dans notre première observation il y a une reprise passagère de la conscience suivie d'une rechute du coma sans que l'on puisse toujours bien en expliquer la cause.

Mais le plus souvent (9 fois sur 10) l'évolution est favorable, le réveil est parfois très rapide dès l'injection de serum glucosé. En l'absence de traitement le retour spontané à la conscience se fait dans un temps variable.

La guérison obtenue est alors définitive et sans séquelles.

Le pronostic à long terme est d'autant meilleur que l'on a pu obtenir le sevrage et une renutrition satisfaisante, mais l'accident reste en général unique et isolé dans la vie du malade.

Les récurrences se produisent pourtant dans 5% des cas, dans des circonstances analogues et ces hypoglycémies graves récidivantes posent alors un difficile problème diagnostic avec les hypoglycémies organiques par tumeur langerhansienne du pancréas.

ETUDE BIOLOGIQUE

1 - AU COURS DU COMA

A - La glycémie

La glycémie est toujours franchement abaissée au cours du coma; elle est toujours inférieure à 0 g.50/L et peut atteindre dans certains cas 0g 10/1

En revanche la glycosurie fait toujours défaut.

B - La cétonurie

On retrouve une cétonurie franche dans 70% des cas.

C - Ionogramme

Il est en règle normal, une baisse modérée de la kaliémie est parfois notée.

D - Alcoolémie

Il ne faut pas s'attendre à trouver des chiffres élevés de l'alcoolémie, cela s'explique par le temps de latence qui existe entre l'ingestion d'alcool et la survenue des accidents d'hypoglycémie. Les chiffres dans les observations rapportées oscillent entre 0,85 et 1 g.60 par litre.

Dans certains cas l'alcoolémie peut être élevée (4g/litre) ce qui accroît la valeur diagnostique sans qu'il existe toutefois de parallélisme avec les variations de la glycémie.

E - Acidose

Il existe parfois une acidose métabolique avec baisse du CO₂ total plasmatique jusque 15 meq; cette acidose est plus en rapport avec une augmentation

THEORY

1. Introduction

2. Objectives

The purpose of this study is to investigate the effects of various factors on the performance of the system. The study is divided into two main parts: a theoretical analysis and an experimental investigation.

3. Methodology

The methodology consists of the following steps:

4. Results

The results of the study are presented in the following sections:

5. Conclusion

6. References

The study concludes that the performance of the system is significantly affected by the factors investigated. The results of the experimental investigation are in good agreement with the theoretical analysis. The study has identified the key factors that influence the performance of the system and has provided a detailed analysis of their effects. The results of the study are presented in the following sections:

7. Appendix

The appendix contains the following information:

de la lactacidémie qu'avec l'élévation de la cétonémie. L'acide lactique est nettement augmenté la pyruvycémie parfois abaissé et le rapport lactate/pyruvate constamment augmenté.

F. - Etude du glycogène hépatique

Pratiquée au cours du coma comme dans l'observation n°2 la ponction biopsie du foie met en évidence l'absence de glycogène hépatique. De même le test au glucagon, qui ne relève pas la glycémie, prouve qu'il n'existe pas de glycogène mobilisable. Cet épuisement des réserves glycogéniques hépatiques constamment retrouvée au cours des H G A expérimentales est un facteur prédominant pour expliquer les mécanismes physio pathologiques de la survenue d'une hypoglycémie alcoolique.

II - EN DEHORS DU COMA

Il ne faut guère après le coma plus de 48 h. d'un régime riche en protéines et en hydrates de carbone, pour que l'on puisse commencer à explorer le métabolisme glucidique du sujet.

A - Etude de la fonction hépatique

Les fonctions hépatiques sont le plus souvent normales. Cependant l'on remarque parfois une augmentation de la rétention de la B.S.P. et une inversion du rapport Albumine/Blobuline.

L'étude des ponctions biopsies hépatiques a montré fréquemment l'existence d'une stéatose hépatique, celle-ci responsable de troubles du stockage du glycogène va faciliter l'épuisement des réserves glycogéniques.

En revanche on ne rencontre que très rarement une cirrhose hépatique qui, comme le montre notre observation n°3 est le plus souvent à un stade de début et associée à une stéatose intense.

B - Etude de la glycorégulation

Hyper glycémie provoquée au glucose per os

Les résultats en sont variés et hétérogènes soit :

La courbe est de type normal

soit :

La courbe est de type normal, mais il existe une réaction hypoglycémique secondaire profonde et marquée,

soit :

la courbe reste plate ou ne s'élève que modérément.

Souvent pourtant et le fait est relevé par de nombreux auteurs, la courbe d'hyperglycémie provoquée est de type modérément ou franchement diabétique.

Hyperglycémie provoquée par voie veineuse

Elle montre que le coefficient d'assimilation glucidique se situe dans les limites de la normale; donc que la fonction insulinaire est satisfaisante.

Epreuve à l'insuline exogène

Quelque peu modifiée, elle montre le plus souvent une flèche d'hypoglycémie moins importante et plus lente à se produire que la normale: chute de 33% de la valeur initiale (au lieu de 50%) obtenu en 40 à 60 mn (au lieu de 30 mn), et un retour au taux initial de glycémie lent à s'effectuer : 2 heures au lieu d'un normalement. Ces faits témoignent d'une certaine résistance à l'insuline exogène et de la lenteur des mécanismes correcteurs de l'hypoglycémie.

D'autre fois la courbe est de type normal,

Parfois enfin, la sensibilité est accrue, la chute de la glycémie est brutale et la remontée lente.

Le fait marquant de cette épreuve est que dans la plupart des cas l'hypoglycémie n'entraîne pas de réponse adrénargique : ni tachycardie, ni sueurs, ni hypertension artérielle.

Test au Tolbutamide

Variable également selon les sujets :

Parfois la courbe est normale, le plus souvent la chute glycémique est lente à se produire et le retour au taux initial est retardé. Rarement l'on

observe un troisième type de courbe : chute lente et prolongée pendant plus de trois heures sans tendance de la glycémie à se redresser, semblant mettre en évidence à nouveau un défaut des mécanismes correcteurs.

Le test à la Leucine

Il est normal dans les hypoglycémies alcooliques et n'entraîne pas de chute de la glycémie.

Le test au Glucagon

A distance du coma il est en général normal. Parfois l'élévation de la glycémie est faible, d'autres fois au contraire trop forte (obs. n°3) mais il ne montre pas de troubles majeurs du stockage du glycogène ni de la glycogénolyse hépatique.

L'épreuve à l'adrénaline

Sa pratique n'est pas fréquente, mais elle élève normalement la glycémie en dehors du coma.

L'Insulinémie

Rarement mesurée, les dosages effectués ont montré une valeur normale ou basse, elle est indosable au cours du coma hypoglycémique ce qui élimine un hyperinsulinisme.

Quant à la glycémie, elle revient à une valeur normale dès la mise en oeuvre du traitement glucosé, ou dans une temps variable spontanément en absence de traitement; par la suite elle peut subir des variations journalières caractéristiques des instabilités glucidiques propres aux alcooliques, sans accentuations particulières, et même l'épreuve de tolérance au jeûne n'entraîne en général que peu de modifications.

Ainsi, l'étude clinique et biologique de l'H G A ne comporte pas de difficultés particulières, mais elle ne permet pas de donner à ce syndrome des caractères bien définis. Toutefois, malgré la variabilité des signes cliniques et biologiques il semble possible d'en dégager quelques traits généraux.

- La particularité du terrain qui est le plus souvent celui de la misère humaine; malnutrition et ethylisme chronique avec stéatose hépatique.

- Le caractère majeur du jeûne qui contribue avec l'aide de l'alcool à épuiser les réserves glycogéniques hépatiques.

- La longueur du délai d'apparition entre l'ingestion de l'alcool et la survenue du coma.

- L'importance de l'hypoglycémie qui confine à un coma profond, calme ou agité, et la reprise de conscience rapide sous l'action de sérum glucosé.

- La mise en évidence de la variabilité et de l'instabilité des épreuves explorant la glycorégulation, et leur tendance à prendre une allure diabétique ou prédiabétique, qui ne sont peut-être que le reflet des troubles glycémiqes de l'alcoolisme, mais qui prennent ici une valeur particulière; enfin le défaut de réponse des mécanismes correcteurs, en particulier adrénérqiques, observés tant cliniquement (absence de sueurs), que biologiquement au cours des épreuves d'hypoglycémie provoquée.

L'étude de l'ensemble de ces caractères fait tout l'intérêt de la pathogénie de l'H G A que les travaux de ces dernières années ont permis du moins partiellement d'élucider.

P A T H O G E N I E

LES FACTEURS QUI CONCOURENT A L'HYPOGLYCEMIE

- 1 - ROLE DE L'INSTABILITE GLYCEMIQUE DE REGLE CHEZ L'ALCOOLIQUE.
- 11 - ROLE DU JEUNE ET DE LA DENUTRITION.
- 111 - DEFAILLANCE DES SYSTEMES GLYCOREGULATEURS.

EFFETS METABOLIQUES DE L'ALCOOL.

- 1 - EFFETS SUR LA GLYCEMIE
- 11 - MECANISMES BIOCHIMIQUES
 - A - Oxydation de l'alcool.
 - B - Utilisation de l'énergie potentielle cytoplasmique
 - C - Blocage de la néoglucogénèse
 - D - Conséquences
- 111 - LES VOIES METABOLIQUES ACCESSOIRES FACTEURS DE LIMITATION DES H.G.A.

CONCLUSION

Définition de quelques abréviations employées :

- ACTH = Hormone adrenocorticotrope
- ADH = Deshydrogénase alcoolique
- HGA = Hypoglycémie alcoolique.
- HGH = STH = Hormone de croissance.
- HGPO = Hyperglycémie provoquée par voie orale.
- NAD = DPN = Nicotinamide - adenine - dinucléotide.
- NADH = NAD réduit
- NEFA = acide gras non estérifié
- VMA = acide vanil-mandélique.

FACTEURS QUI CONCOURENT à l'HYPOGLYCEMIE

Avant d'aborder le rôle de l'alcool dans la survenue de l'hypoglycémie alcoolique, il convient d'envisager les principaux facteurs qui concourent à la chute de la glycémie. Ce sont : l'atteinte hépatique, le jeûne, et la défaillance des systèmes hormonaux glycoregulateurs.

1 - ROLE DE L'INSTABILITE GLYCEMIQUE DE REGLE CHEZ L'ALCOOLIQUE.

La survenue d'un diabète chez un éthylique n'est pas rare. Plus fréquente est la découverte d'une anomalie de la glycémie en plus ou moins, variable d'un examen à l'autre, restant dans les limites de la normale, mais souvent accusée et mise en évidence par l'un des différents tests d'exploration de la glycorégulation.

De nombreux auteurs se sont penchés sur ce problème.

MAUGARD, étudiant la variation de la glycémie chez 821 éthyliques par les épreuves d'H.G.P.O. au glucose, d'hyper glycémie à l'adrénaline, d'hypoglycémie provoquée par l'insuline, et par le tolbutamide, découvre dans 1/3 des cas des réaction paradiabétiques et 4% de diabète vrai.

LAMACHE et coll faisant une étude similaire sur 54 alcooliques répartis en 33 stéatose et 21 cirrheses, découvrent des réponse à l'H.G.P.O. de type paradiabétique ou diabétique, dans 63% des cas de CIRRHOSSES alors que la courbe d'H.G.P.O. est plate dans la stéatose. Pour eux le trouble essentiel le plus précoce serait la mauvaise utilisation tissulaire du glucose allant de pair avec les altérations cellulaires hépatiques importantes.

Les investigations ne permettant pas de conclure à la responsabilité directe de l'alcool dans la genèse de ces troubles métaboliques, les auteurs estiment que l'alcool serait responsable d'une altération et d'un

"vieillissement" précoce des tissus.

DEBRY et coll. étudiant également la variation de la glycémie chez 103 cirrhotiques découvrent 7% de courbes d'H.G.P.O. de type diabétique ou para diabétique et proposent un tableau dynamique du comportement de la majorité des sujets alcooliques au cours de la maladie cirrhotique :

Foie normal .	H.G.P.O. Nle Réponse de l'insuline Nle N.E.F.A. Nx à jeun
Precirrhose.	H.G.P.O. plate Hyperinsulinisme N.E.F.A. Nx ou augmentés à jeun
Cirrhose	H.G.P.O. diabétique ou para Hyper insulinisme ou réponse Nle N.E.F.A. Augmentés à jeun s'abaissant au cours des épreuves.

Coma hépatique terminal : Hypoglycémie fréquente.

Différentes hypothèses sont formulées pour expliquer le diabète du cirrhotique :

1°- Atteinte du pancréas.

Des travaux récents d'anapathologie ont montrés le rôle toxique de l'alcool sur les îlots de Langerhans qui entrainerait une hyperplasie des cellules alpha et un aspect de dégénérescence des cellules bêta.

2°- Comparaison avec le diabète de l'obèse.

L'élévation manifeste du taux des N.E.F.A. chez le cirrhotique due soit au défaut d'estérification hépatique, soit plus vraisemblablement à l'exagération de la lipogénèse, aux dépens de l'alcool et de la lipolyse hépatique, oriente, comme chez l'obèse ou l'hyperlipémique, l'insuline à servir préférentiellement à l'utilisation cellulaire des acides gras.

3°- Autres facteurs aggravant :

- Depletion en K. qui diminue la tolérance aux sucres.

- Perturbation de la conjugaison Insuline - Protéine
- Altération de la cellule hépatique et des processus de glyco-régulation.
- Enfin, l'agression directe des muqueuses digestives par l'alcool peut perturber le mécanisme délicat de la sécrétion des hormones antrales, Gastrine, Secrétine, Pancréatozymbine et Entéro glucagon dont on connaît le rôle dans la sécrétion Langerhansienne.

Quelles qu'en soient les causes, il est prouvé que la cirrhose est une maladie métabolique complexe entraînant souvent un hyperinsulinisme avec un état diabétique ou paradiabétique qui serait une forme du syndrome "diabète" sucré apparenté à "l'état diabétique" des sujets obèses ou hyperlipémiques.

Si nous insistons sur ce chapitre, c'est parce que l'hypoglycémie alcoolique survient fréquemment chez des sujets alcooliques et diabétiques, ou dont le diabète latent a été découvert à l'occasion d'un tel accident. Bien que l'on puisse reproduire expérimentalement des hypoglycémies alcooliques chez le sujet normal ou sur l'animal, il semble pour beaucoup que l'instabilité de la glycémie voire l'état diabétique patent ou latent, soit un facteur causal important dans le déterminisme de la survenue des accidents hypoglycémiques induits par l'alcool.

11 - RÔLE DU JEUNE et de la DENUTRITION.

Le rôle du jeûne récent est essentiel dans la survenue des hypoglycémies alcooliques, car, l'apport exogène en hydrates de carbone étant tari, la charge glycémique ne se fait plus que grâce aux réserves de l'organisme; l'action hypoglycémisante de l'alcool peut être alors démasquée : ce dernier inhibant la glycogénogénèse et la néoglycogénèse, le stock de glycogène hépatique, incapable de se reconstituer, s'épuise, et la glycémie peut alors s'effondrer.

Nous avons vu que :

- 1°- l'accident initial se produit toujours à distance des repas de 10 à 24 heures du dernier repas en général.
- 2°- l'absence de glycogène hépatique est toujours retrouvée lorsqu'elle a été recherchée au moment de l'accident hypoglycémique :

- preuve indirecte, par d'élévation de la glycémie par l'épreuve au glucagon
- preuve directe, absence de glycogène à la P.B. hépatique.

On peut évaluer approximativement les réserves de glycogène hépatique chez un sujet normal : le foie de 1500 gr. contient au maximum 9% de glycogène soit environ 130 gr. de glucose. Ajoutons à cela 20 gr. de glucose libre des secteurs liquidiens (environ 20 litres à 1 gr. par litre de glucose) soit 150 gr. de glucose disponible. Si l'on extrapole à l'homme les travaux expérimentaux pratiqués chez l'animal, on peut estimer qu'à jeun, la demande en glucose est telle que la production hépatique est d'environ 15 gr. par heure chez un homme de 70 kgs.

Avec un réservoir de 150 gr. et une consommation horaire de 15 gr. le mobile humain dispose donc d'une autonomie de 10 heures⁺ si l'on considère bien entendu que le sujet est dans des conditions basales, que les réserves sont intactes et que la production endogène est entièrement arrêtée.

En réalité il est bien difficile d'apprécier les réserves d'un organisme; que chez un diabétique ou un sujet alcoolique et dénutri, la charge glycogénique ne soit pas optima, que l'agitation provoquée par l'alcool demande une dépense énergétique musculaire plus grande qu'au repos et partant une consommation en glucose accrue, et les manifestations d'hypoglycémie pourrons se manifester 4 à 8 heures après le dernier "repas" (ce qui est une explication pour certains hypoglycémie survenues dans des temps assez proches des derniers repas), que par ailleurs la charge en glycogène soit satisfaisante et que la consommation d'alcool n'entraîne pas l'arrêt immédiat ni total de la production endogène d'hydrates de carbone, et les manifestations d'hypoglycémie tarderont à se produire.

Sans l'induction de l'alcool, le jeûne seul n'entraînerait pas de telles hypoglycémies.

Une telle éventualité peut pourant se produire dans les états de famine, chez les grands carencés offrant un état de dénutrition généralisée, avec hypoproti-

+ Ces chiffres varient quelque peu selon les auteurs, qui s'accordent pour admettre une autonomie des réserves hépatiques de 10 h.

demie sévère, comme l'on a pu l'observer au cours de la guerre de 39-45. Mais actuellement, en dehors de certaines régions particulièrement éprouvées comme le Biaffra, ces hypoglycémies fonctionnelles par déficit d'apport ne se présentent que de façon tout à fait sporadique.

D'ailleurs, l'épreuve de tolérance au jeûne chez les sujets ayant déjà fait une hypoglycémie alcoolique, n'entraîne en général que peu de modifications de la glycémie. Certains, comme FREINKEL et ARKY, ont pu observer qu'une baisse de la glycémie jusque 0,60 gr./l sans traduction clinique, et ce après 2 à 3 jours de jeûne, s'amendait après un exercice musculaire; prouvant ainsi que l'organisme possédait des réserves mobilisables.

D'autres, comme BOTTURA, FIELD, BROWN, NEVES ..., n'ont en revanche pas observé de modification après de semblables épreuves.

C'est l'alcool qui induit une hypoglycémie, lorsque en état de jeûne les réserves glycogéniques du foie sont épuisées.

- Ce fait a déjà été démontré en 1942 par MATANUGA : la destruction du glycogène hépatique du lapin suivie de l'administration d'alcool entraîne une HYPOGLYCEMIE.
- Les mêmes auteurs qui n'avaient pas observés d'hypoglycémie après une épreuve de tolérance au jeûne la provoquait à la suite d'administration d'alcool.
- mais les résultats les plus constants dans ce domaine semblent être ceux de ARKY et FREINKEL dont les travaux in vivo et in vitro abordent pratiquement tous les aspects pathogéniques de ce problème.

Ces auteurs ont pu reproduire expérimentalement les H.G.A. à distance de l'accident initial :

- En perfusant 118 g. d'alcool absolu pendant 8 heures, après seulement 13 h. de jeûne, une hypoglycémie inférieure à 50 g/l se produit vers la 6ème heure chez 8 malades sur 9.
- En provoquant cette H.G.A. chez des sujets normaux ne présentant aucune atteinte hépatique mais chez lesquels un jeûne préalable de 48 et même de 72 heures était nécessaire; l'intensité de l'hypoglycémie étant fonction de la durée du jeûne.

la perfusion de 236 mg/mn d'alcool absolu pendant 4 heures après 72 h. de jeûne absolu entraîne une hypoglycémie de 35% + 5%

- Enfin IOCHNER et MADISON ont dans des conditions peu différentes obtenus une H.G.A. chez le chien.

Il existe pourtant une catégorie de sujets qui ne réagit pas à l'expiration : les obèses.

FREINKEL et coll. n'obtiennent pas d'abaissement de la glycémie de 8 obèses après 72 h. de jeûne même en doublant la dose d'alcool et en diminuant de moitié celle des témoins.

Et ceci nous rapproche de la réalité clinique car dans la majorité des cas l'hypoglycémie alcoolique survient chez des sujets en état de sévère dénutrition et à jeun.

Ce rôle du jeûne de la dénutrition retrouvé cliniquement est entièrement confirmé par l'expérience ; le jeûne prolongé aboutissant à la déplétion du glycogène hépatique est la condition nécessaire pour provoquer chez l'homme comme chez l'animal une hypoglycémie sous l'influence de l'alcool.

Un autre intérêt du jeûne est que la vacuité gastrique permet l'absorption beaucoup plus rapide de l'alcool. Ceci peut-être, nous l'avons vu, agir sur le mécanisme de sécrétion des enzymes digestifs précurseurs de la glucagon et insulino sécrétion, mais surtout va provoquer rapidement un important pic d'alcoolémie et cet afflux de molécules extrêmement diffusibles dans l'organisme va, par sa toxicité propre, être peut-être en partie responsable de la brusque défaillance des systèmes régulateurs de la glycémie.

III - DÉFAILLANCE DES SYSTÈMES GLYCOREGULATEURS.

L'homéostasie glucidique est régie par un puissant système qui règle la charge et la décharge glycémique selon les circonstances auxquelles l'organisme doit s'adapter, et dans lequel de nombreux facteurs interviennent.

- Facteurs physico-chimiques d'auto régulation, par simple application de la loi d'action de masse

- Facteurs hépatiques ou le foie se comporte comme une banque stockant et débitant par la voie de la glycogénopexie, de la glycogénolyse et de la néo-glycogénèse.
- Facteurs hormonaux : l'insuline hypoglycémiante, Adrénaline, Glucagon, Glucocorticoïdes, Thyroxine, H.G.H., A.C.T.H., ayant une action hyperglycémiante.

Le contrôle de l'ensemble de ces facteurs semble être tenu par un centre nerveux glycorégulateur diencephalique.

Au cours de l'H.G.A. il semble exister une sidération des facteurs hormonaux.

1 - INSULINE

L'hypoglycémie induite par l'alcool n'est pas due à un hyperinsulinisme FREINKEL et ARKY ont montrés qu'aucune insulinémie n'était décelable au cours des épreuves expérimentales pendant les 8 h. d'expérience et que le taux d'insuline s'élevait progressivement après injection de glucose à l'issue de l'épreuve. Ce qui prouve que si elle n'est pas la cause de l'hypoglycémie, son potentiel de mobilisation reste intact.

Les épreuves d'hypoglycémie à l'insuline pratiquées à distance du coma montrent que ses propriétés sont également conservées (obs. n°2)

Certains pensent que cette absence d'insuline favoriserait même l'hypoglycémie : l'injection d'insuline à des chiens les préserverait des H.G.A. expérimentales.

2 - GLUCAGON

Pour provoquer une hyperglycémie par le Glucagon il faut que les réserves en glycogène hépatique soient suffisantes.

L'injection de 1 mg de glucagon lors d'une H.G.A. n'entraîne aucune modification de la glycémie. (DE MOURA retrouve une faible élévation de la glycémie au cours d'H.G.A. provoquée, montrant que les réserves hépatiques n'étaient pas épuisées).

Pas plus que pour l'insuline il ne semble exister une altération du glucagon, car, en dehors de la crise, la réponse au glucagon paraît normale: entraînant une élévation de l'insuline et de la glycémie (obs.n°3).

3 - ADRENALINE

Il semble bien exister un défaut de la réponse adrénergique à l'H.G.A.

Cliniquement on est souvent frappé par l'absence de signe neuro végétatifs : sueurs, troubles vaso-moteurs, tachycardie, hypertension, qui sont attribués à l'adrénaline au cours des hypoglycémies.

Pours ARKY et FREINKEL, le défaut de réponse du système adrénergique ne se manifesterait qu'à l'occasion de l'hypoglycémie; en témoignent :

- la lenteur des mécanismes correcteurs après les épreuves d'hypoglycémie provoquée par l'insuline et la Tolbutamide;
- l'absence de modification de l'élimination de l'adrénaline et la Nor adrénaline urinaire notée par HAZARD avant et après cette épreuve;
- le taux bas du V.M.A. (1 mg/24 h).

Alors qu'à distance de l'accident initial, la réactivité des tissus récepteurs à l'adrénaline semble bien conservées :

- l'injection de 0,01 mg par Kg d'une solution d'épinephrine au millième entraîne tachycardie et élévation de la tension artérielle et de la glycémie.

4 - LES AUTRES HORMONES.

La fonction Cortico-Surrénalienne paraît normale bien que l'on note parfois une diminution de l'élimination des 17 ceto-stéroïdes urinaires

- ARKY et FREINKEL en injectant 75 mg d'hydro cortisone toutes les 8 h. empêchent l'H.G.A. de se produire après un jeûne de 72 h.

La thyroxine ne semble pas avoir d'action dans les H.G.A. Bien que toute atteinte thyroïdienne puisse les favoriser :

- dans les thyro-toxicoses une hypoglycémie sévère (60 à 68%) se produit sous l'action de l'alcool après 13 h. de jeûne.

Même hypoglycémie sévère après 13 h. de jeûne réalisée dans 2 cas

d'insuffisance hypophysaire, par insuffisance isolée de formation d'A.C.T.H., et chez un Addisonien : Ces malades se comportaient comme des sujets normaux, lorsque la thérapeutique substitutive était administrée.

Quant à l'hormone de croissance, qui paraît être l'hormone du jeûne il semble que l'alcool déprime sa sécrétion.

Au cours de l'H.G.A. expérimentale, FREINKEL et ARKY ont notés une élévation de S.T.H. moindre qu'au cours des hypoglycémies provoquées par l'insuline.

La défaillance des facteurs hormonaux de la glycorégulation est caractérisée par une dépression générale de leur sécrétion; sauf peut-être pour l'adrénaline ils ne réagissent pas à l'hypoglycémie par inactivité, mais plutôt par DEFAUT.

Cette "dépression" des sécrétions hormonales n'est peut-être que la conséquence de l'épuisement général de l'organisme entraîné par le jeûne et de la lutte qu'il doit soutenir contre l'alcool et qui fait que l'équipement protéique et enzymatique devient insuffisant pour reconstituer les réserves hormonales.

Pour beaucoup la défaillance et la restriction des facteurs hormonaux serait dû à une atteinte d'encéphalique.

L'action directe de l'alcool, ou de l'un de ses dérivés, sur le névraxe exercerait une action inhibitrice sur le diencéphale et c'est là une explication possible de certains H.G.A. survenues chez le jeune enfant (WEILL).

11 - EFFETS METABOLIQUES DE L'ALCOOL

1 - Effets sur la glycémie

Nous avons vu que l'alcool possédait un potentiel hypoglycémiant qui peut être démasqué même chez le sujet normal ou chez l'animal, après un jeûne suffisant.

Cette action était diversement interprétée selon les auteurs partisant :

- soit de l'action directe de l'alcool : Sideration de la cellule hépatique ou hépatite aigue toxique (BROWN, BOTTURA, NEAME)
- soit, d'une action indirecte : hyperinsulinisme ou utilisation périphérique accrue du glucose sous l'influence de l'alcool selon les travaux de HAGGARD et GREENBERG sur le rat, et des travaux de HIMWITCH et de LIEBER selon qui l'alcool entraîne une baisse des N.E.F.A. sans modification de la glycémie, quand il est ingéré le matin à jeun.

Mais depuis 1963 environ, les travaux de FIELD, FREINKEL et ARKY, IOCHNER et MADISON ont permis de mieux comprendre les effets de l'éthanol dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Ces travaux effectués "in vivo" et "in vitro" tant sur l'homme que sur l'animal ont mis en évidence le blocage de la néo-glucogénèse, la synthèse du glycogène étant ainsi interrompue et les réserves épuisées par le jeûne, la production de glucose diminue et la glycémie s'abaisse.

1) Diminution de la formation de glucose marqué à partir d'acides aminés et de pyruvate marqués au C14, tandis que s'élève l'acide lactique. Travaux effectués sur l'homme, le rat, le lapin et des fragments de tissu hépatique.

2) la perfusion de foie entier isolé de rat entraîne une diminution de (50% du débit glucosé hépatique).

3) Les études de LOCHNER et MADISON sur des chiens à jeun depuis 48 h. sur lesquels étaient établis une anastomose Porto-Cave termino-latérale ont permis de constater que sous une perfusion variant de 1,9 à 5,2 mM/mm :

a) le débit glucosé hépatique, c'est à dire la production de glucose par le foie (produit du débit sanguin par la différence de concentration artério-veineuse en glucose) diminuait progressivement dès la 20^e minute pour atteindre 65% de la valeur initiale au bout d'une heure;

b) l'utilisation périphérique du glucose : calculée sur un volume glucosé correspondant à 25% du poids de l'animal, elle DIMINUE dès les premières minutes de l'ingestion d'alcool pour atteindre 860 mg en moins par heure, cette inhibition de la consommation périphérique du glucose est immédiate, elle se produit pour des alcoolémies encore faibles et indépendamment de la glycémie artérielle.

c) La glycémie artérielle est la résultante de cette double action de l'alcool.

Si la chute du débit glucosé hépatique dépasse l'inhibition de l'utilisation périphérique du glucose, il y a baisse de la glycémie, et sur les 24 chiens de l'expérience, on trouvait :

6 cas d'hypoglycémie sévère

11 cas où l'hypoglycémie était supérieure à 10 mg/100 ml

7 cas avec une baisse de la glycémie inférieure à 10 mg/100 ml, dont 3 cas une légère hyperglycémie, car l'inhibition de la consommation tissulaire du glucose était supérieure à la chute du débit glucosé hépatique.

Si l'on ne peut encore donner une explication satisfaisante à cet arrêt partiel de la consommation périphérique du glucose, (les auteurs pensent plutôt à une action de l'acétaldéhyde qu'à celle de l'éthanol), la diminution du débit glucosé hépatique provient du blocage de la néo-glucogénèse et de la fermeture du cycle de Krebs aux acides aminés glyco-formateurs.

Dans une autre série d'expériences selon les mêmes protocoles opératoires, LOCHNER et MADISON ont montré que l'adjonction de glutamate ou d'alpha-ceto-glutarate ne modifiait pas la chute du débit glucosé hépatique, alors que le

(7) Les études de LOUTHER et MILLON sur des chiens à jeun de 12 heures ont établi une corrélation entre le débit glycémique et la glycémie. Le débit glycémique est d'autant plus élevé que la glycémie est plus élevée. Cette corrélation est valable pour des chiens à jeun de 12 heures. Les auteurs ont également constaté que la glycémie est d'autant plus élevée que le débit glycémique est plus élevé. Cette corrélation est valable pour des chiens à jeun de 12 heures.

La glycémie artérielle est la résultante de deux facteurs : le débit glycémique et la glycémie artérielle. Le débit glycémique est d'autant plus élevé que la glycémie artérielle est plus élevée. Cette corrélation est valable pour des chiens à jeun de 12 heures.

La glycémie artérielle est la résultante de deux facteurs : le débit glycémique et la glycémie artérielle. Le débit glycémique est d'autant plus élevé que la glycémie artérielle est plus élevée. Cette corrélation est valable pour des chiens à jeun de 12 heures.

Si l'on ne peut encore donner une explication satisfaisante de la corrélation entre le débit glycémique et la glycémie artérielle, les auteurs concluent que la glycémie artérielle est la résultante de deux facteurs : le débit glycémique et la glycémie artérielle.

Les auteurs concluent que la glycémie artérielle est la résultante de deux facteurs : le débit glycémique et la glycémie artérielle. Cette corrélation est valable pour des chiens à jeun de 12 heures.

fructose ou le bleu de méthylène empêchait cette chute de se produire prouvant ainsi encore la réalité du blocage de la néo-glucogénèse.

Mais pour en donner une explication cohérente et rationnelle il faut avoir sous les yeux l'ensemble des voies métaboliques des hydrates de carbone. L'intégration des effets de l'alcool n'est alors qu'un exercice d'application des lois qui les régissent.

11 - MECANISMES BIOCHIMIQUES

A - Oxydation de l'Alcool.

L'oxydation de l'alcool se fait presque exclusivement dans la cellule hépatique en deux étapes : oxydation en acétaldéhyde puis en fragment C2 : acétate libre ou acétyl CoA.

Cette opération réduit 2 molécules de NAD en NADH pour une molécule d'alcool, indépendamment du métabolisme des hydrates de carbone. La première étape catalysée par la deshydrogénase alcoolique (ADH) est exclusivement cytoplasmique. Le coferment NADH qu'elle réduit, isomère du NADH mitochondrial ne peut pas franchir la barrière mitochondriale, il ne peut donc pas emprunter la chaîne respiratoire pour se réoxyder ni pour former de l'ATP.

La première étape du métabolisme de l'alcool se traduit donc par une augmentation du rapport NADH/NAD cytoplasmique c'est à dire par un gain d'énergie potentielle cytoplasmique.

B - Utilisation de l'énergie potentielle cytoplasmique.

Quatre réactions enzymatiques NADH dépendantes vont s'orienter afin de permettre d'utiliser cette énergie potentielle.

- 1) Réduction du Pyruvate en lactate
- 2) Réduction du 1-3 diphosphoglycerate en glyceraldehyde - 3-P
- 3) Réduction du dihydroxyacetone en L-alpha-glycerophosphate
- 4) Réduction de l'aceto-acetate en Beta-Hydroxybutyrate.

Or les deux derniers corps sont des substrats que la mitochondrie peut accepter et réoxyder respectivement en dihydroxyacetone et aceto acetate, ils fournissent ainsi des équivalents réduits à la chaîne respiratoire, indépen-

damment du cycle de Krebs, et assurent ainsi une recharge en ATP.

Ils permettent également une régénération continue en NAD oxydé, cytoplasmique, disponible pour l'oxydation de nouvelles molécules d'alcool.

C - Blocage de la néoglucogénèse

C'est la conséquence directe du jeûne et de l'augmentation du rapport NADH/NAD

Par manque de NAD le cycle de Krebs est ralenti, et tous les précurseurs de la néoglucogénèse ne peuvent plus s'oxyder et donc se transformer en glucose.

- Les acides Aminés glycoformateurs ne peuvent entrer dans le cycle de Krebs ni au niveau du pyruvate ni au niveau du Glutamate, du succinate, du Fumarate et du Malate.

La perfusion de l'alpha cetoglutarate ou de Glutamate nous l'avons vu, ne relève pas la chute du débit glucosé hépatique entraîné par l'alcool.

Et la perfusion simultanée d'alcool et de pyruvate entraîne une diminution de 50% de la formation du glycogène par rapport aux témoins perfusés sans alcool (FIELD).

Ce qui prouve le défaut de système oxydant, et le manque de malate et d'oxalo acetate entraîné par le ralentissement du cycle de Krebs qui empêche la remontée au phospho enol pyruvate point de départ de la néoglucogénèse.

- Le Lactate ne peut lui non plus servir à la néoglucogénèse puisque sa transformation en pyruvate n'est plus possible.

- Les lipides pour la même raison ne sont pas disponibles, l'acetyl CoA ne peut entrer dans le cycle de Krebs par défaut d'acide oxalo-acétique et le glycérol servant à réoxyder le NADH ne peut aller dans le sens de sa propre oxydation.

Une seule voie reste libre celle du passage du fructose 1-6 au fructose 6-P. LUNDQUIST a montré in vitro que l'adjonction de fructose ou de glyceraldehyde accélère le métabolisme de l'alcool tandis que la concentration en glycérol augmente. Mais cette voie fait défaut par manque de fructose.

D - Conséquences

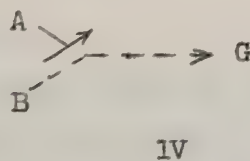
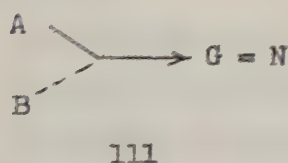
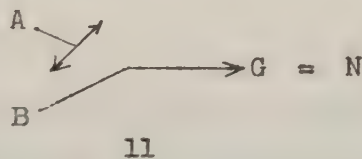
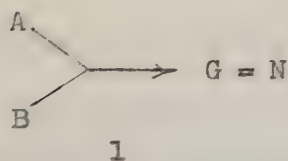
1) Hypoglycémie alcoolique.

L'oxydation de l'alcool entraîne un blocage de la néoglucogénèse.

Lorsque le sujet est normalement nourri, il est réfractaire à l'hypoglycémie alcoolique, parce que l'oxydation des pyruvates est maximale et le foie à sa charge glycogénique optimale. L'homéostasie glucidique est donc maintenue par la glycogénolyse.

Si le sujet jeûne longuement, il va vivre essentiellement aux dépens de ses graisses de réserve. Les réserves hépatiques sont basses et l'oxydation de l'éthanol va d'une part inverser le courant de la lipolyse, d'autre part limiter le turn-over et l'engagement des pyruvates vers le cycle de Krebs. La formation de glycogène à partir des corps à 3 C devient impossible, l'H.G.A. peut survenir.

On peut résumer schématiquement ce mécanisme : (d'après VERDY)



A = néoglucogénèse

B = Glycogénolyse

G = Glycémie

I - Sujet normal

II - Sujet normal + ethanol : la glycémie est maintenue par la glycogénolyse.

III - Sujet à jeûn : la glycémie se maintient par la néo glycogénèse.

IV - Sujet à jeûn + Alcool = Baisse de la glycémie.

2) Acidose lactique

La transformation du Pyruvate en lactate entraîne une augmentation de la lactacidémie puisqu'il s'agit d'un produit terminal. Cette augmentation est rapide, et précède la baisse de la glycémie. Elle est constamment retrouvée cliniquement, (cf nos observations, où l'alcoolémie provoquée entraîne une baisse de la pyruvicémie sans hypoglycémie). Et elle entraîne une acidose lactique pouvant être parfois irréversible.

3) Effets sur la cétonogénèse.

Bien que la présence de corps cétoniques soit fréquemment retrouvée au cours des H.G.A. celle-ci n'est jamais massive, et les observations de FREINKEL et ARKY montrent que l'alcool aurait au contraire un effet anticétogène : la cétonémie progressive du diabétique à jeûn privé d'insuline est arrêtée sous l'influence de l'alcool.

L'augmentation des corps cétoniques réduits permet la régénération du NAD (réaction n°4) et le rapport Beta hydroxybutyrate/aceto acetate augmente

4) Effets sur le métabolisme lipidique.

Par l'intermédiaire du métabolisme des hydrates de carbone, l'oxydation de l'alcool va interférer sur le métabolisme des lipides à deux niveaux différents :

- au niveau des trioses phosphates

L'excès de NADH réduit dévie le métabolisme du Glyceraldehyde vers le Glycerol. L'augmentation du L-Alpha-Glycerophosphate qui représente la matrice des triglycérides va permettre d'en accroître la synthèse.

- au niveau de l'Acetyl CoA

La seule voie qui reste ouverte à l'Acetyl CoA produit par l'oxydation de l'alcool est celle de la synthèse des acides gras et peut être du cholestérol; le cycle de Krebs lui étant fermé, la cétonogénèse limitée. Acides gras et cholestérol marqués ont été retrouvés dans le Foie après ingestion d'alcool marqué.

Cliniquement on observe, durant les H.G.A. provoquées, une baisse des NEFA au

cours de la première heure, suivie d'une augmentation régulière qui dure tant que baisse la glycémie, pour revenir vers un taux normal dès que l'injection de glucose fait remonter la courbe de glycémie.

Ainsi les mécanismes biochimiques entraînés par l'oxydation de l'alcool permettent d'apporter une explication rationnelle et cohérente du blocage de la néoglucogénèse et de l'hypoglycémie qui en résulte. Ils montrent que les déviations métaboliques induites par l'alcool inversent le courant catabolique des lipides et des protides pour l'orienter vers la voie de la synthèse, et que cette thésaurisation paradoxale prive l'organisme du combustible glucidique nécessaire à sa vie cellulaire.

En fait tous les individus ne réagissent pas d'une manière aussi brutale à l'ingestion d'alcool lorsqu'ils sont à jeun.

La voie de l'ADH n'est pas la seule non plus qui peut oxyder l'alcool, d'autres existent, acquises ou congénitales, qui nous permettent de mieux comprendre les variations individuelles du comportement devant la boisson. Elles sont une explication de la rareté du phénomène.

1870

...

...

...

...

111 - LES VOIES METABOLIQUES ACCESSOIRES FACTEURS DE LIMITATION DES H.G.A.

L'oxydation normale de l'alcool par la voie de l'ADH n'est pas très rapide. On admet que le coefficient d'éthyl-deshydrogénation est de l'ordre de 80 mg/kg/h et l'on conçoit qu'il ne suffit pas à "éponger" la consommation quotidienne d'un alcoolique chronique.

Des voies métaboliques différentes ont été découvertes, acquises ou congénitales, elles permettent un métabolisme beaucoup plus rapide de l'alcool.

1) La voie des peroxydases.

En 1936 KEINLIN et HARTREE découvrent que des systèmes oxydasiques : Xanthine oxydo catalase et D-amino acide oxydase étaient capables d'oxyder l'alcool "in vitro".

Les travaux de TREMOLIERES et CARRE à partir de 1960 ont montrés l'existence de tels systèmes chez l'homme éthylique permettant une oxydation 5 fois plus rapide de l'alcool.

Ces travaux ainsi que ceux de LOWY et GRIFFATON sur foie de rat, ont montré que ce système fonctionnait aux dépens des nucléotides libres, ATP et ADP maintenus grâce à l'ARN dont la synthèse serait stimulée.

Il s'agit là d'une voie coûteuse pour l'organisme facteur supplémentaire de dénutrition.

DORF dans sa thèse apporte un élément nouveau dans la pathogénie de l'H.G.A. Posant la question de savoir si l'existence de voies métaboliques accessoires ne mettaient pas à l'abri de l'hypoglycémie la plupart des éthyliques, il compare 2 séries semblables d'alcooliques : 5 ayant fait une H.G.A. 6 indemnes.

Les résultats confirment les hypothèses :

- les sujets témoins présentent tous des activités peroxydasiques ou ribonucléasiques importantes qui s'élèvent sous l'influence de l'alcool, sans apparition d'hypoglycémie.

- Quant aux sujets ayant déjà fait une H.G.A., 4 ne présentaient pas d'activité peroxydasique, le 5ème qui en présentait n'avait fait qu'une hypoglycémie modérée à 0,60 g/l.

2) Les deshydrogénases atypiques.

L'existence de ADH atypiques, découvertes par VON WATBURG dont la fréquence est variable selon les auteurs, et dont l'activité est 6 fois plus grande, pourrait être un facteur limitant des H.G.A. au même titre que les peroxydases, facteur congénital et non plus acquis au prix d'une longue et triste expérience.

Les études pharmacogénétiques actuelles sur l'alcoolisme (MARDONES) semblent indiquer l'existence de différences génétiques, non seulement sur les enzymes qui métabolisent l'éthanol mais aussi dans les structures qui déterminent la sensibilité du système nerveux aux effets de l'éthanol.

Il n'est pas possible actuellement de juger de l'incidence réelle de ces différences génétiques dans la pathogénie de l'H.G.A. mais il nous a paru utile de les mentionner.

EN CONCLUSION.

L'étude pathogénique de l'hypoglycémie alcoolique permet ainsi de dégager deux grands groupes de faits :

D'une part les facteurs qui concourent à l'hypoglycémie

D'autre part les effets métabolique de l'alcool.

1 - Les facteurs qui concourent à l'hypoglycémie

Ils sont au nombre de trois :

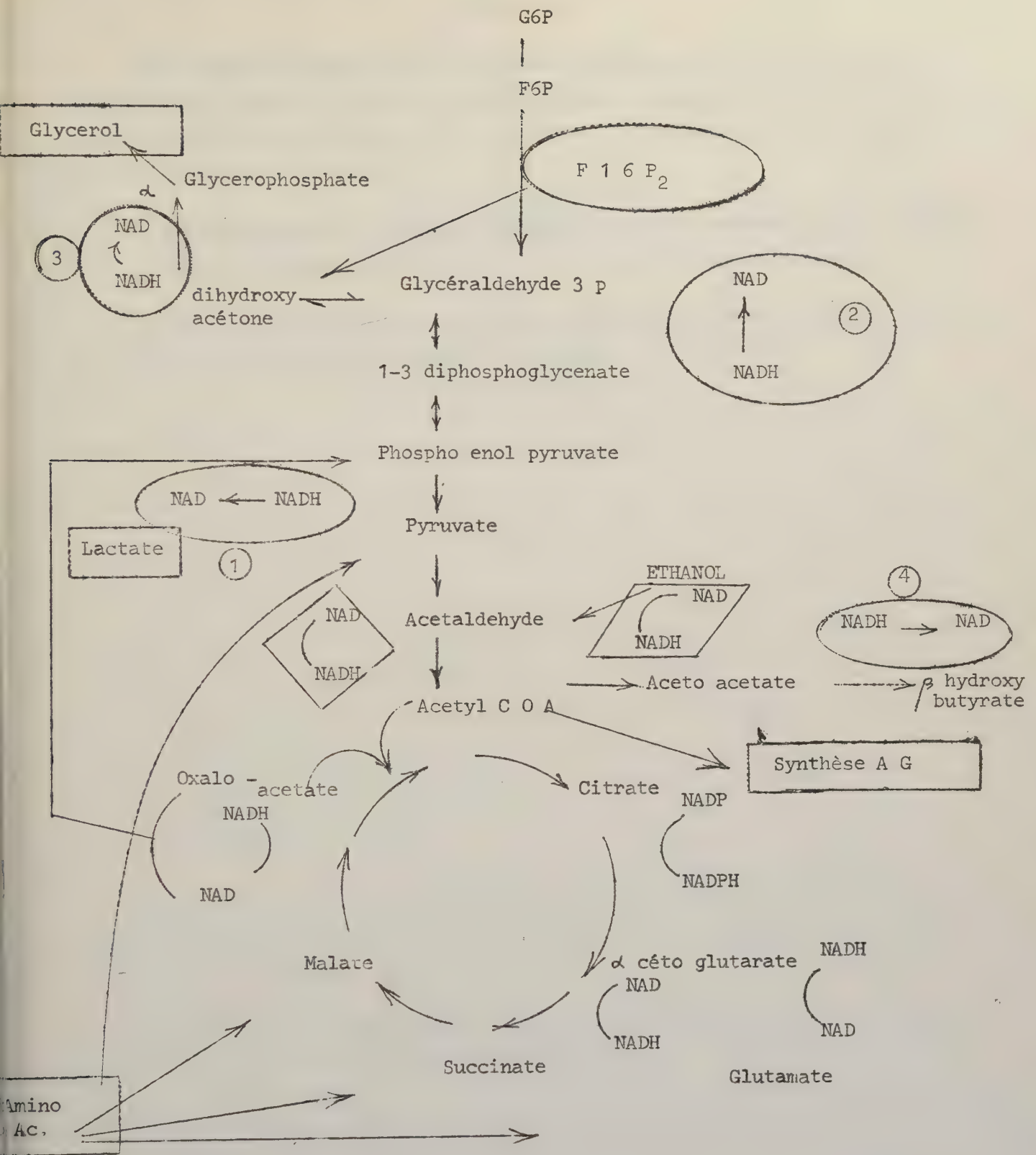
- L'instabilité glycémique de l'alcoolique démontrée par de nombreuses études cliniques.
- Le jeûne et la dénutrition qui entraînent la déplétion en glycogène hépatique.
- La défaillance des systèmes glycorégulateurs qui paraît globale et pose pour certains le problème du rôle de l'alcool sur le diencephale.

II - Les effets métaboliques de l'alcool.

Le fait essentiel est l'inhibition de la néoglucogénèse démontrée par les études isotopiques modernes.

Le mécanismes biochimiques du blocage de la néoglucogénèse sont l'influence de l'oxydation de l'alcool sont acutllement mieux précisés :

L'augmentation du rapport NADH/NAD et le manque de NAD paraissent jouer un rôle décisif en ralentissant le cycle de Krebs; et en interdisant ainsi la néoglucogénèse à partir des acides aminés glycoformateurs, des lactates, des lipides.



Les recherches actuelles s'efforcent d'expliquer la rareté de tels accidents par rapport à l'extrême fréquence de l'éthylisme chronique. Ce fait pourrait mieux se comprendre si l'on envisage l'existence de voies métaboliques accessoires de l'alcool.

- Essentiellement la voie des peroxydases dont l'activité paraît absente chez de nombreux malades ayant eu une hypoglycémie alcoolique.

- Quant au rôle éventuel des deshydrogénases atypiques il n'a pas encore été étudié, dans les hypoglycémies alcooliques.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de l'hypoglycémie alcoolique, en dépit de la relative rareté de cet accident, représente un problème de médecine pratique d'une grande importance. Le diagnostic peut être résolu par l'étude simultanée d'une part de l'alcoolémie, ou du simple alcoo-test, et d'autre part de la glycémie.

Il faut être attentif aux malaises sur la voie publique, chez des sujets plus ou moins en état d'ébriété, qui sont souvent le prélude à un accident hypoglycémique.

A l'inverse, il faut accepter avec prudence le diagnostic de coma hypoglycémique alcoolique et savoir écarter :

- un coma hépatique
- une comitialité
- un délirium tremens à son début
- un hématome extra ou sous dural
- une hémorragie méningée.

L'hypoglycémie une fois confirmée par le laboratoire, se pose avec acuité la nature de celle-ci, et deux grandes variétés soulèvent en particulier un diagnostic difficile.

Hypoglycémies médicamenteuses par insuline ou sulfamides et il n'est pas rare de voir survenir des HGA chez des diabétiques.

Hypoglycémie pancréatique tumorale dont le diagnostic repose sur la triade de Whipple; attaque nerveuse (ou gastro-intestinale) survenant à jeun, disparition des troubles par l'administration de dextrose I.V. ou de glucose per os, existence d'une glycémie à jeun inférieure à 0,50 g/litre à plusieurs reprises.

Ce diagnostic est souvent soulevé à propos de cas récidivants d'hypoglycémie alcoolique et nécessite parfois une exploration chirurgicale avant de l'infirmier (KAHIL et DE MOURA).

Les autres hypoglycémies organiques ou fonctionnelles sont en général plus faciles à écarter. Ce sont dans l'ordre d'importance :

- 1° - Les hypoglycémies fonctionnelles
- 2° - Les Hypoglycémies par insuffisance hypophysaire ou surrénale
- 3° - Les hypoglycémies des tumeurs extra pancréatique,

T R A I T E M E N T

Le traitement de l'hypoglycémie alcoolique doit être précoce, il est essentiellement à base de sérum glucosé.

- I - Avant même le résultat de la glycémie, une fois le diagnostic établi
 - Injection intra veineuse de 40 CC de serum glucosé hypertonique à 30%
- II - Dans les hypoglycémies sévères, 10 à 20 mg%, on mettra en perfusion un flacon de 250 cc de serum glucosé à 30%; toutefois le sérum glucosé hypertonique à 30% à hautes doses, n'est pas dénué de dangers, et il paraît préférable, comme l'ont rappelé R. BOULIN et M. GUENIOT, d'utiliser un mélange comportant une partie de sérum glucosé à 30% et trois parties de sérum glucosé à 5%; dans les autres cas, ou si le réveil n'est effectué, on prendra le relais avec du serum glucosé isotonique.
- III - La Cortisone peut être utilisée à raison de 75 mg en huit heures (sauf contre indications).
- IV - Le Glucagon d'emblée est inutile du fait de l'absence de glycogène hépatique, il ne pourra éventuellement être employé que lorsque le taux de glycémie aura été suffisamment relevé.
- V - Enfin la thérapeutique sera adaptée à la surveillance de l'équilibre électrolytique en sachant que l'on peut ajouter d'emblée 6 à 8 g. de KCl au liquide de perfusion; de même des sédatifs seront prescrit au réveil selon les besoins.
- VI - L'insuline est formellement contre indiquée tout au long de la réanimation.

C O N C L U S I O N

L'hypoglycémie alcoolique est une affection rare et grave survenant en général chez des éthyliques chroniques atteints de stéatose hépatique et succédant à une absorption importante de boissons alcoolisées.

Le rôle, d'une part du jeûne et d'autre part de la dénutrition chronique est prépondérant, car il diminue les facultés de réaction de l'organisme pour l'un et abaisse les réserves glycogéniques hépatiques pour l'autre.

Les mécanismes physio-pathologiques permettent d'expliquer le rôle déclenchant de l'alcool dont le métabolisme interfère avec celui des hydrates de carbone.

La rareté de l'hypoglycémie alcoolique parmi les éthyliques chroniques est d'interprétation difficile : elle pourrait être expliquée par l'existence des voies accessoires d'oxydation de l'alcool d'une part, par le caractère exceptionnel de la faillite globale des systèmes hormonaux glyco-régulateurs d'autre part.

Cette affection, au même titre que certaines dyslipémies, certains états prédiabétiques, et certaines altérations neuro-hormonales s'intègre dans le vaste groupe des perturbations métaboliques au cours de l'éthylisme chronique.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur M. DEPARIS

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ABRAMSON E. ARKY R.A., WOEBER :

Effect of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin induced hypoglycemia. - Lancet ii 1386, 1966

APPELEAUM et Coe :

Aspect physiologique de la nutrition. - Les Maigreur. L'expansion ed. 1965.

ARKY R.A., FREINKEL N.,

Alcohol hypoglycemia III; Effects of ethanol in "juvenile diabètes" Arch. Int. Med. 114; 501-4 - 1964

ARKY R.A. - FREINKEL N.

Response of H.G.H. to ethanol induced hypoglycemia. Metabolism 13 - 547-50 - 1964

BLAIR A.H.

Some catalytic properties of human alcohol Dehydrogenase Biochemistry Wash. 5 - 2026-34 - Jun 1966

BLEICHER S. - FREINKEL N. et col.

Effects of ethanol on fasted dogs Pro. Soc. Exp. Biol. et Med. 2115 - 1964

BOUDANSKY E.

Post alcoholic hypoglycemia case reports. - Med. Serv. J. Can. 22. - 614-17 Juil. 66

BOTTURA C. NEVES D. et coll.

Hypoglycemia e coma hypoglycemia consequentes à intoxicação aguda por alcool etílico. Rev. Hosp. Clin (Sao Paulo) 1949 4, 133

GUENIOT M

L'hyperinsulinisme thérapeutique. - Revue du Praticien 1957 - 7 - 2 869 - 2 873

BOUR H., DORF et Coll.

Les Hypoglycemies post-alcooliques de l'adulte. - Rapport devant l'E.A.S.D. Aarhus, 1966.

BOUR H.

L'hypoglycémie post alcoolique - Rev. du Prat. XVII - 15 Mai 67

BROWN T.M., HARVEY A.M.

Spontaneous Hypoglycemia in "Smoke drinkers" - J.A.M.A. 117 1215 1941.

CARRE L.

Etudes sur l'oxidation de l'alcool chez l'homme normal, dénutri, alcoolique et cirrhotique. - Thèse Med. Paris 1957.

CHOSCIELEWSKI

Penetration of ethyl alcohol into the central nervous system - J. Forensis Med. 13 - 144-6, 1966.

CLARK W. - WILSON J.E.

Production of hypoglycemia by solox and by ethanol. - Quarte. J. Alcohol, 1961, 22, 365-373.

CUMMINS L.H.

Hypoglycemia and convulsions in children following alcohol ingestion - J. Pediat. , 58, 23-26, 1961.

DARNAUD Ch.

Les comas hypoglycémiques : rev. du Prat. 1 nov. 1966.

DEBRY et coll.

Anomalies du métabolisme au cours des cirrhoses du foie d'origine éthyliques : Vie Médicale 49, Mai 1968.

DE MOURA M.J. - CORREIRA J.P. MADEIRA F.

Clinical alcohol hypoglycemia - Ann.int.Med.66,893, May 1967

DEPARIS M., MANIGAND G., AUZEPY PH., DELLUC G.

L'Hypoglycémie alcoolique. - Rev.Int. Hépat.16, 3699-707, 1966

DEPARIS M. DELLUC R., MANIGAND G. AUZEPY PH., DELLUC G.

Le Coma Hypoglycémique par absorption d'alcool, Remarques à propos d'une observation - Rev. alcool. 12, 104-114, 1966.

DEPARIS M., LELUC R., MANIGAND G., AUZEPY Ph., DELLUC G.

L'hypoglycémie alcoolique - Semaine des Hopitaux 13, 858-867,
14 Mars 1967.

DETTWILER W.

Alcool éthylique, cause déclanchante d'une Hypoglycémie -
Rev.méd. Suisse Rom.87, 60-70, Jan.1967.

DETTWILER W.

Alcool et Hypoglycémie - Med. et Hygiène 25, 979-80, 1967

DORF G.

Hypotlycémie induite par l'alcool chez l'adulte à propos de 11
Observations - Thèse med.Paris 1967.

DORF G., TUTIN, RIQUOIS, BOUR H.,

Hypoglycémies post alcooliques de l'adulte - Considérations clini-
ques, biologiques et physiologiques à propos de 6 cas - Presse
Médicale 16 IX 1967.

DUSSERT D.

Hypoglycémies au cours d'intoxication éthylique aiguës - Thèse
méd. Lyon 1963.

FIELD J.B. et coll.

Studies in the meca nism of ethanol induced hypoglycemia - J. Clin
Invest. 42,4, 497, 1963.

FORSANDER O.A.

Influence of the metabolism of ethanol on the lactate/pyruvate ratio
of rat liver slices - Biochem J.98, 244 - 1966

FREDERICKS E. - J. LAZOR M.Z.

Recurrent hypoglycemia associated with acute alcoholism Ann. Int.
Med. 59, 1, 90-94, 1963

FREINKEL N., SINGER D.L., ARKY R.A., BLEICHER S.J. ANDERSON J.B., SILBERT C.K

Alcohol Hypoglycemia i Carbohydrate metabolism of patients with
clinical alcohol hypoglycemia and the experimental reproduction of
the syndrome with pure ethanol - J. Clin Invest.42, 7, 1112-13, 1963

FREINKEL N. ARKY R.A., and. Col.

Alcohol Hypoglycemia II Experiments with rat liver slices - J. Clin.
Endocr. 25, 76-94, 1965

FREINKEL N. ARKY R.A. and. col.

Alcohol hypoglycemia IV; Currents concepts on its pathogenesis.
Diabetes, 14,6, 350-61, 1965.

FREINKEL N. ARKY R.A.

Alcohol Hypoglycemia V Alcohol infusion to test Gluconeogenesis in
starvation. New England J. Med.24, 426, 1966.

GAULTIER M. LECLERQ A. :

Les Hypoglycémies toxiques . G.M. de France 1, 3, 813-26, 1964.

GERSCOVITCH

Hypoglycemic coma due to alcohol ingestion. - Arc. Argent. Pediat.
63, Nov. déc.1965.

GIBBONS H.L.

Alcohol induced Hypoglycemia as a factor in aircraft accidents
Aerospace Ned.37, 959-61, 1966.

GOLDSTEIN M., ZINDER J.

Prévention of alcohol hypoglycemia by insulin prestreatment -
J. Clin. Invest. 44, 1053, 1965.

GREENBERG S.R., KERR J.H.

Methylene blue in alcohol hypoglycemia - Lancet ii 1132, 1965.

GUMPEL R.C., KAUFMAN E.H.

Alcohol Hypoglycemia - N.Y. St. J. Med.64, 1014, 1964.

HARKIN J. - CORNILLIOT A.- CLEMENT - BOIVIN, FAUVERT R.

Effets immédiats de l'alcool du fructose et de leur association
sur les concentrations hépatiques du L. alpha Glycerophosphate et de
N.A.D. chez le rat. - Path. et Biol; 17 Janv.1969.

HARKIN J. et coll.

Etude de quelques effets métaboliques de la perfusion de fructose
seul ou associé à l'alcool chez l'homme. - Path. et Biol.17, 3-4,
147-53, 1969.

HAZARD J. MEINKNACHT D., IMBERT J.C., HUSSON R., DOMART A.

Hypoglycémies et intoxication alcoolique aigüe - Path. et Biol.14;
736-42, 1966.

HENRI S.

Problème des hypoglycémies en aeronautique - Thèse med. Paris 1968.

HIRVONEM J.I.

Inhibition of the secretory function of the hypothalamo-hypophyseal system by ethanol in the rat. - Ann. Med. Exp. Fenn 44,52, 1966.

ISSELBACHER K.J. - GREENBERGER N.J.

Metabolics effects of alcohol on the liver - New England J. Med. 270, 351,

JENKINS :

Adreno-cortical response to ethanol in man - Brit. Med. J. 804, jun 68

JEUNE M. et coll.

Coma hypoglycémique au cours d'une intoxication alcoolique aigue chez un enfant de 4 ans - Pediatrie - 15, 664-667 - 1960

JULIU S.

Alcoholic hypoglycemia, Lijecn Vjesn May 66

KAHIL M.E. - BROWN H. - DOBSON H.L.

Post alcoholic hypoglycemia versus islet cell tumor. Gastroenterology 46, 467-70, 1964.

KEINLIN D. M. HARTREE E.F., KILLO

Coupled oxydation of alcohol. 1936.

KLOTZ

Hypoglycemies spontanées - Cahiers coll. de Med 1961, 717-26

KREISBERG R.A.

Effect of ethanol on glucose production and lactate, pyruvate and Ketone metabolism by the isolated perfused rat liver. Diabetes 16, 784-90 Nov. 1967.

LAMACHE A., HUGUNIN A. et Coll.

Troubles du métabolisme du glucose chez les alcooliques - Sem. des Hop. 48, 2889-2902, 1966

LAMELIN J.P., ORCEL L. - BOIVIN P. FAUVERT R.

Etude clinique et biologique de 25 cas de stéatose hépatique ethylique Arch. Mal. app. digest. 54, 737-778 - 1965

LESTRADET H.

Foie et régulation glycémique. Gaz med. de Fr. 20, 25-27, 1967

LETARTE J. - RENOLD A.E.

Les mécanismes de l'hypoglycémie - Vie med. 1701 decembre 1966.

LEREBoullet - LELUC - OLIVIER - MARTIN

Action des sucres sur le taux d'alcoolémie - Soc. Med. Hop. Paris
Juin 1968.

LIEBER C.S. - DAVIDSON C.S.

Some metabolic effects of ethyl alcohol.
Am. J. Med. 33, 319-327 - 1962.

LIEBER C.S.

Hepatic and metabolic effects of alcohol Gastroenterology - 50,
119-133, 1966.

LOCHNER A. - MADISON L.

The quantitative rôle of the liver and the tissue in ethanol
induced hypoglycemia - Clin. Res. 11, 223, 1963

LOCHNER A. - MADISON L. WULFF.

Ethanol induced hypoglycemia, The acute effects of ethanol on
Hepatic glucose output and peripheral glucose utilization in fasted
dogs. - Metabolism 16, 1-18, 1967.

LOCHNER A. - MADISON L. WULFF

Ethanol induced hypoglycemia 11, - Mechanism of suppression of hepatic
gluconeogenesis - Diabetes 16, 253-258, 1967.

LOWE E.U. - MOSOVICH L.L.

The paradoxical effects of alcohol on carbohydrate metabolism in
four patients with liver glycogen disease. Pediatrics 35 - 1005-
1007, 1965.

LUNDQUIST F. - TYGSTRUP N. et coll.

Ethanol metabolism and production of free acetate in human liver.
J. Clin Invest. 41, 965, 1962.

LUNDQUIST F. and. coll.

Glycerol metabolism in the human liver inhibition by ethanol.
Science 150, 616, 1965.

MARDONES J.

Pharmacogénétique de l'alcoolisme - Actualité pharmacol.
21 série 1968 - Masson.

MARKS N. - HEDD W.E.

Alcohol induced hypoglycemia - Brit J. Psych. 110, 228-236, 1964

MARSHAL E.K. FRITZ W.F.,

Metabolism of ethyl alcohol. J. Pharmacol. 8 exp. Therap. 109
431-444, 1953.

MAUGARD A.

Variation de la glycémie chez les alcooliques -
Thèse med. Paris 1963.

MERRY J.

Effect. on performance of reducing blood alcohol with oral fructose - Lancet 1328-1330 - Dec. 1967.

MOLINIER -A. - MAUGARD A. - TCHOURUMOFF N.

Etude de la variation de la glycémie chez les alcooliques -
SEM. Hop. Paris 33, 35, 1569-78, 1966.

MOUTAFFIAN J.J.

Eléments cliniques du syndrome hypoglycémique - Vie médicale
1689-98 déc. 1966.

NEAME P.B. - JOUBERT S.M.

Post alcoholic hypoglycemia and toxic hepatitis - Lancet 2, 893-897, 1961.

NEVES D.P. - FARIA C.V. e FUJIOKA T.

Hyperglycemia, hipoglicemia consequentes a intoxicaçao aguda e
cronica pelo alcool etilico -Rev. Hosp. Clin. fac.med.Sao Paulo-
5, 115, 1950.

PELUFFO E. et coll.

Coma hypoglucemio e ingestion de bebidas alcoholicas en ninos.
Arch. Pediat. Uruguay 29, 94, 1957.

RAUTUREAU -

Hypotlycémies. Physiopathologie des signes cliniques -
Gazette med. 74, 5866, déc 1967.

REVENO W.S.

Propanolol and hypoglycemia - Lancet 1920, av. 1968.

ROCHE L. - VEDRINE J. - DUSSERT D.

Coma hypoglycémique et intoxication éthylique aigue - Ann. med. leg. 43, 236-241 - 1963.

TAYLOR J.S.

Hypoglycemia in chronic alcoholism - Brit.med. J.1,648, 1955.

TOLIS A.D.

Hypoglycémie convulsions im children after alcohol ingestion - Pediat. Clin N. am. 12, 423 - 5 - May 1965.

TREMOLIERES J. CARRE L.

Physiologie de l'utilisation de l'alcool dans l'organisme - Rev. Alcool V. 3, 199-228, 1959.

TREMOLIERES J. - CARRE L.

Etude sur les modalités d'oxydation de l'alcool chez l'homme normal et alcoolique - Rev. Alcool. VII, 3, 202-227, 1961.

TREMOLIERES J.

La Métabolisation de l'alcool - Rev. du Prat. 4, 389, 1964.

TRUMAN J.C. et coll.

Ethanol induced hypoglycemia - Calif. Med. 103, 204-6, Sept.65.

TUCKER H.G., PORTER W.

Hypoglycemia following alcoholic intoxication - Am. J. Med. Sc. 204, 559-566, 1942.

THIEDEN H. - LUNDQUIST F.

The influence of fructose and its metabolises on ethanol metabolisme in vitro . Biochem. J. 102, 177, 1967.

VERDY M.

Hypoglycémie et alcool. Can.med. ass.j.98, 827,30, av.1968.

J. WEILL et GOROUBEN J.C.

Les hypoglycémies alcooliques - Bul. M. Soc. Med.Hop.Paris 76, 1270-76, 1960.

WESTERFELD W.W. - SCHULMAN M.P.

Metabolic and caloric value of alcohol. J.A.M.A. 170, 197-203 - 1959.

WESTERFELD W.W. -

Intermediary metabolism of alcohol - Am. J. Clin Nut. 9, 426-31, 1961.

WONG TSEI FEI - WILLIAMS G.R.

Mechanism of liver Alcohol D.H. - Arch. Of biochem. 124, 344-348, 1968
Toronto.

YALOW S. - BERSON R.

Dynamic of insulin secretion in hypoglycemia diabetes 14,6, 349, '6.
1965.

